

THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

PAR

André CUSSAC
né le 5 Mai 1939 à Montchamp (Cantal)

Présentée et soutenue publiquement le 2 Décembre 1966

Action des sympatholytiques
sur la fréquence cardiaque
Étude expérimentale chez le chien

Président : M. DUCHÊNE-MARULLAZ, *Professeur*
Membres du Jury : MM. MOLINA et POROT, *Professeurs*
M^{me} MOINADE, *Maître de conférences Agrégé*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

PAR

André CUSSAC

né le 5 Mai 1939 à Montchamp (Cantal)

Présentée et soutenue publiquement le 2 Décembre 1966

Action des sympatholytiques
sur la fréquence cardiaque
Étude expérimentale chez le chien

Président : M. DUCHÊNE-MARULLAZ, *Professeur*

Membres du Jury : MM. MOLINA et POROT, *Professeurs*
M^{me} MOINADE, *Maître de conférences Agrégé*

Doyen : G. MEYNIEL

Directeur Honoraire : M. MERLE

Assesseur : M. COULET

Professeurs Honoraires : Mme BLANQUET,
MM. BUREAU, FOURNIER, GAUTHIER,
et POMMÉ

I. Professeurs titulaires :

MM. BARRIER. — Clinique Chirurgicale A.
BASTIDE. — Chimie Biologique et Pharmacodynamie.
BAUDON. — Clinique Obstétricale.
BERGERON. — Pathologie Médicale.
COULET. — Botanique et Microbiologie.
CUVELIER. — Hydrologie et Climatologie.
DASTUGUE. — Biochimie médicale.
DAUPHIN. — Chimie Pharmaceutique et Toxicologie.
DELAGE. — Anatomie pathologique.
FEBVRE. — Pharmacie Galénique.
GRAS. — Thérapeutique.
JACQUEMET. — Technique chirurgicale.
LATAIX. — Pathologie Chirurgicale.
MEYNIEL. — Biophysique médicale.
MOLINA. — Clinique Pneumo-phtisiologique.
PETIT. — Médecine Légale et Médecine Sociale.
POROT. — Clinique Neurologique et Psychiatrique.
POURRAT. — Matière Médicale.
ROUHER. — Clinique Ophtalmologique.
TERRASSE. — Clinique Médicale B.
THIEBLLOT. — Physiologie.
THOMAS. — Oto-rhino-laryngologie.
TRONCHE. — Pharmacie Chimique.
TURCHINI. — Histologie et Embryologie.
VAURS. — Bactériologie et Hygiène.
WILLEMIN-CLOG. — Clinique Médicale Infantile.

II. Professeurs à titre personnel :

VIALLET. — Electro-Radiologie.

III. Professeurs sans chaire :

MM. ALFIERI. — Biophysique Médicale.
BERGER. — Chimie Analytique.
CLUZEL. — Bactériologie.
DUCHÊNE-MARULLAZ. — Physiologie.
GERMAIN. — Clinique Chirurgicale B.

IV. Maîtres de Conférences agrégés :

M. BOSSY. — Anatomie.
Mlle CHATONIER. — Chimie Minérale et Minéralogie.
Mmes GAILLARD. — Physique Pharmaceutique.
MOINADE. — Médecine Générale et Thérapeutique.
M. PIGNIDE. — Médecine Générale.
Mme POURRAT. — Botanique.
M. VENRIES DE LAGUILLAUMIE. — Anatomie Pathologique.

V. Agrégés :

MM. CHAMPEIX. — Médecine Légale et Médecine du Travail.
FOURIER. — Orthopédie.
HOUDARD. — Chirurgie générale.
JALLUT. — Médecine Générale.
JANNY. — Neuro-Chirurgie.
MENUT. — Pédiatrie et Puériculture.
MERCIER. — Chirurgie Générale.
Mlle RAMPON. — Médecine Générale.
MM. RENARD. — Pneumo-phtisiologie.
TOURNILHAC. — Neurologie et Psychiatrie.

Attaché Principal : M. BERTHON.

Bibliothécaire universitaire : M. ARCHIMBAUD.

La Faculté décide que les opinions émises dans les travaux et mémoires présentés à l'occasion d'une soutenance de thèse de Doctorat en Médecine ou en Pharmacie, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation (Délibération en date du 6-6-1956).

*Au terme de mes études, je dédie
ce travail à mes parents, à mes
frères et à leur famille en témoi-
gnage d'affection et de remercie-
ments.*

A MES COUSINS

Qui m'ont accueilli à Clermont-Ferrand.

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

A Monsieur le Professeur DUCHÊNE-MARULLAZ

Professeur de Physiologie
Chevalier des Palmes Académiques
Directeur de l'Institut de Recherches Cardiologiques de
Royat

La valeur de l'enseignement reçu pendant nos premières années d'études nous a conduit vers lui pour ce travail de recherche. Il nous a fait l'honneur d'en accepter la présidence; il nous a guidé et inspiré avec patience, délicatesse et bienveillance.

Après les qualités de pédagogue, nous avons pu apprécier celles du chercheur, sa rigueur expérimentale, son esprit toujours en éveil.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance et de notre admiration.

A NOTRE JURY DE THÈSE

Monsieur le Professeur MOLINA

Professeur de Clinique Pneumophtisiologique
Médecin des Hôpitaux
Chevalier des Palmes Académiques

Nous avons apprécié les qualités cliniques et scientifiques de son enseignement.

Qu'il soit assuré de notre gratitude et de notre attachement.

Monsieur le Professeur POROT

Professeur de Clinique Neurologique et Psychiatrique
Médecin des Hôpitaux
Chevalier des Palmes Académiques

Nous sommes heureux de lui témoigner notre attachement pour l'exemple, la compréhension et l'enseignement reçus lors de notre passage dans son service.

Madame le Docteur MOINADE

Maitre de Conférences Agrégé (Médecine Générale et Thérapeutique)
Médecin des Hôpitaux

Qu'elle soit assurée de notre respectueuse reconnaissance pour l'enseignement clinique dispensé avec clairvoyance et réalisme.

A TOUS MES MAITRES DE LA FACULTÉ ET DES HOPITAUX

A MES CAMARADES INTERNES, EXTERNES ET ETUDIANTS

AVANT-PROPOS

La passionnante histoire des sympatholytiques commence en 1905, lorsque Dale montre que chez le chat traité par les extraits de seigle les effets hypertenseurs de l'adrénaline sont inversés, les actions de l'adrénaline sur l'utérus, la vessie et l'iris sont réduites ou abolies, les conséquences de la stimulation de l'innervation sympathique diminuées ou supprimées.

En 1927, S. Loewe observe l'effet adrénalino-inverseur de produits de synthèse, travail qui devait être suivi de beaucoup d'autres.

Mais en fait, pendant de nombreuses années l'expérimentateur comme le clinicien n'ont disposé que de sympatholytiques agissant sur certaines propriétés de l'adrénaline, sur les effets de l'excitation de certaines fibres sympathiques, plus précisément sur les récepteurs adrénergiques α , responsables par exemple de la vaso-constriction, de la contraction de l'utérus. Ils demeuraient sans influence sur les actions cardiaques, dilatatrices bronchiques et vaso-dilatatrices des médiateurs du système adrénergique qui répondent à la mise en jeu de récepteurs β . Il a fallu attendre 1958 pour que Powell et Slater décrivent le D.C.I. efficace dans ce domaine. Mais ce corps était, par ailleurs, doué d'effets secondaires sympathomimétiques tels que son utilisation expérimentale s'est avérée délicate et son emploi thérapeutique indésirable. Cependant, assez récemment, d'autres agents bloquant spécifiquement les récepteurs adrénergiques β ont été décrits.

On dispose donc actuellement de sympatholytiques agissant efficacement sur les deux catégories de récepteurs adrénergiques généralement reconnus.

Au cours de ce travail, la yohimbine alcaloïde et la phentolamine, substance de synthèse appartenant à la première de ces catégories, le D.C.I., le pronéthanolol et le propranolol appartenant à la seconde ont été étudiés.

L'expérimentation poursuivie successivement à l'Institut de Recherches Cardiologiques de Royat et au C.E.R.M. à Riom par notre Maître le Professeur Duchêne-Marullaz et ses collaborateurs, a permis d'étudier les effets de ces substances sur la fréquence cardiaque dans différentes conditions expérimentales.

Mais avant d'en relater les résultats, nous avons cru bon de faire un rappel bibliographique sur les sympatholytiques et tout particulièrement sur leurs actions cardiaques.

LES SYMPATHOLYTIQUES

On entend par sympatholytiques des substances susceptibles de s'opposer aux effets du système orthosympathique comme à ceux de l'adrénaline, de la noradrénaline et de toute autre amine sympathomimétique.

En réalité, il semble préférable, ainsi que le propose Nickerson, d'utiliser le terme d'agent bloquant les récepteurs adrénergiques. En effet, il existe des substances capables de bloquer l'action de l'adrénaline sans pour autant supprimer l'influence du système orthosympathique. C'est pour cela que certains auteurs ont proposé de distinguer deux classes de sympatholytiques : les sympatholytiques parfaits, capables d'agir, tout à la fois, sur les effets de l'adrénaline et sur ceux du système orthosympathique, les sympatholytiques imparfaits ou adrénolytiques qui modifient l'action de l'adrénaline. Mais il ne s'agit là que d'une distinction pratique parce que traduisant les observations expérimentales théoriques, nous remarquons que ces dernières ne reposent pas, en fait, sur des bases suffisantes. Comme nous le verrons plus loin, il n'existe qu'une différence de pénétration des drogues dans l'intimité tissulaire et, seules, celles qui sont capables de parvenir jusqu'au niveau des récepteurs situés à la terminaison du neurone postganglionnaire orthosympathique seront des sympatholytiques parfaits.

On sait en effet, depuis 1904 et 1905, à la suite des travaux de Langley, que l'adrénaline injectée à faible dose par voie intraveineuse possède la propriété de reproduire, assez exactement, chez les vertébrés, tous les effets de l'excitation des nerfs orthosympathiques. En 1904, Elliott, qui n'était encore qu'étudiant à Cambridge, eut cette phrase prophéti-

que en parlant de l'orthosympathique : « L'adrénaline peut donc être le stimulant chimique libéré chaque fois qu'un influx nerveux arrive à la périphérie ». En 1905, paraissaient également les observations de Sollmann et Brown, reprises en 1906 par Dale. Le travail de ce dernier auteur est classique. Il isole la chrysotoxine de l'ergot de seigle et décrit les trois propriétés essentielles des sympatholytiques. Il remarque à la suite d'injection de chrysotoxine :

- 1° Une inversion des effets hypertenseurs de l'adrénaline ;
- 2° Une suppression ou un amoindrissement des autres actions de l'adrénaline sur le muscle lisse de l'iris et de l'utérus ;
- 3° Une suppression de l'influence de la stimulation des nerfs orthosympathiques.

Mais, dès cette époque, Dale est frappé par le fait que les effets inhibiteurs exercés par l'adrénaline sur certains organes ne sont pas modifiés par la chrysotoxine. Il propose d'admettre l'existence de deux sortes de fibres orthosympathiques, les unes motrices, les autres inhibitrices, auxquelles correspondraient, dans le muscle lisse, deux types d'unités fonctionnelles qui, toutes les deux, seraient sensibles à l'adrénaline. Il se trouve donc posé, dès lors, le problème de deux catégories de récepteurs, mais qui, en l'occurrence, seraient de nature inverse. Cette conception n'a pas tenu devant les faits. On montra rapidement que l'adrénaline agissait sur les organes éternés. Elle n'a donc nullement besoin de l'intermédiaire des fibres orthosympathiques.

En 1910, Barger et Dale observèrent qu'à côté de l'adrénaline, un certain nombre de substances, dont la noradrénaline, réalisent les mêmes effets que ceux de l'orthosympathique. Il s'agit là de corps « mimétiques » de l'orthosympathique, expression qui devait faire fortune. Les mêmes auteurs remarquaient que l'ergotoxine n'était pas plus capable d'inverser l'action vaso-constrictrice de l'adrénaline que l'effet hypertenseur de la stimulation des nerfs splanchniques. C'était donc déjà rapprocher davantage la noradrénaline que l'adrénaline des effets de l'orthosympathique. Cependant, durant de nombreuses années, les médiateurs chimiques du système orthosympathique, dont l'existence avait été prouvée par Lœvi (1921-1935), devaient recevoir le nom de sympathine, faute de connaître sa vraie nature chimique.

En 1933, Cannon et Rosenblueth reprennent, en la modifiant, l'idée de Dale et imaginent l'existence de deux sympathines. En effet, le médiateur chimique agissant sur le cœur ne possède pas de propriétés inhibitrices, étant seulement excitantes, alors que la sympathine d'origine intestinale réalise une forte inhibition. Ils supposent que l'adrénaline s'associerait à une substance excitatrice « E » pour réaliser un effet moteur, et à une substance inhibitrice « I » si le muscle se relâche. En 1934, Back émet l'hypothèse que la sympathine « I » serait l'adrénaline, tandis que la sympathine « E » serait la noradrénaline ; autrement dit, que le système orthosympathique aurait deux sortes de médiateurs : l'adrénaline pour les effets inhibiteurs, la noradrénaline pour les effets excitateurs. Cependant, on voit le reproche que l'on peut faire à une telle idée. L'adrénaline, comme la noradrénaline, est vaso-constrictrice ; la noradrénaline peut être inhibitrice. Un ensemble de travaux tendent à faire admettre, peu à peu, l'identité de la sympathine et de la noradrénaline. Mais ce n'est qu'en 1948, à la suite des travaux de von Euler, que s'impose définitivement l'idée que la noradrénaline est l'amine prépondérante libérée par le système orthosympathique.

Restait à comprendre, si le médiateur chimique est à peu près partout le même, la différence des effets de l'excitation de l'orthosympathique ou de l'injection de noradrénaline suivant les organes ou, plus précisément, suivant les appareils ; par exemple, au niveau du seul intestin, il y aura contraction des muscles lisses vasculaires et, au contraire, relâchement des muscles lisses moteurs.

Ahlquist, en 1948, fit largement avancer le problème en introduisant la notion de récepteurs distincts au niveau du même organe, ayant une polarité opposée et sur lesquels l'adrénaline et la noradrénaline viendraient agir de façon plus ou moins spécifique. Ahlquist distingua deux catégories de récepteurs α et β , les récepteurs α étant responsables de l'effet excitant de l'orthosympathique, les récepteurs β étant responsables de l'inhibition. L'adrénaline agirait à la fois sur les récepteurs α et β ; de ce fait, son action globale serait fonction de la proportion de chaque catégorie de récepteurs dans l'organe en cause. La noradrénaline aurait un effet uniquement sur les récepteurs α . L'isopropyl noradrénaline n'agirait que sur les récepteurs β . Le tableau I montre la classification proposée par Ahlquist en 1948 et reprise par Claassen en 1961.

TABLEAU I

ORGANES	α RECEPTEURS	β RECEPTEURS
	Noradrénaline Adrénaline	Adrénaline Isopropyl noradrénaline
Vaisseaux : — Cutanés. — Réniaux. — Musculaires.	Vaso-constriction.	Vaso-dilatation.
Rate.	Contraction.	
Réponse pilomotrice.	Contraction.	
Bronches.		Dilatation.
Vas deferens.	Contraction.	
Utérus.	Contraction.	
Intestin.	Inhibition.	Inhibition.
Métabolisme des hydrates de carbone.	Hyperglycémie.	Hyperglycémie.

Devant la complexité du problème, les faits expérimentaux ont suggéré à d'autres auteurs l'existence de trois ou quatre sortes de récepteurs. Les tableaux II et III résument les conceptions proposées par Furchgott et Salvador et coll. (1963).

— Selon Furchgott :

TABLEAU II

Récepteurs α .	Contraction des muscles lisses.
Récepteurs β .	Relâchement des muscles lisses (autres que l'intestin). Augmentation du rythme, de la force contractile cardiaque.
Récepteurs γ .	Glycogénolyse.
Récepteurs δ .	Inhibition du muscle lisse intestinal.

TABLEAU III

Récepteurs	REPONSES	Agonistes majeurs
α	Muscle lisse vasculaire (contraction). Utérus (contraction). Intestin (relâchement). Membrane nictitante (contraction).	Adrénaline. Noradrénaline.
β	Muscle lisse vasculaire (inhibition). Utérus (inhibition). Intestin (inhibition). Muscle lisse bronchique (inhibition). Myocarde (stimulation).	Adrénaline. Isoprotérénol.
γ	Activation des phosphorylases. Glycogénolyse. Libération des acides gras libres.	Adrénaline. Noradrénaline. Isoprotérénol.

Néanmoins, la conception d'Ahlquist reste, à l'heure actuelle, la plus communément admise, au moins comme hypothèse de travail. D'autant plus que l'on connaît désormais deux catégories d'agents bloquant les récepteurs adrénergiques : Les uns inhibant les effets α adrénergiques, les autres les effets β de la classification d'Ahlquist. Ce fait nouveau, acquis depuis 1948, vient confirmer la valeur de l'hypothèse d'une dualité des récepteurs et lui donner une base suffisamment solide jusqu'à plus ample investigation. En effet, en combinant les agents bloquants α et les agents bloquants β , il est possible de bloquer théoriquement tous les effets de la mise en jeu du système orthosympathique.

1°) *Les sympatholytiques bloquant les récepteurs α :*

De nombreux composés naturels et synthétiques ont été cités pour leur action inhibant les récepteurs α adréner-

ques; mais, à l'heure actuelle, l'intérêt se porte essentiellement sur trois groupes d'agents:

- 1° Les haloalkylamines,
- 2° Les alcaloïdes de l'ergot de seigle,
- 3° La tolazoline et la phentolamine.

Parmi les autres substances reconnues actives, l'azapétine, les bensodioxanes et surtout la yohimbine sont à retenir.

— *Les haloalkylamines :*

Leurs effets furent décrits, la première fois, par Nickerson et Goodman en 1947. Ils montrèrent qu'une seule dose de l'un d'eux, la dibénamine, donnait un blocage des récepteurs α qui durait plusieurs jours. De nombreux travaux ont été consacrés depuis à cette molécule ; en particulier, Nickerson et Nomaguchi (1948) et Folkow Üvnas (1948) montrèrent que cette drogue agissait bien au niveau des récepteurs α .

En pratique, toute une série d'haloalkylamines possède les mêmes propriétés vis-à-vis de récepteurs α adrénergiques, caractérisées par une action longue à s'installer. Elle débute une à deux heures après injection intraveineuse, diminue progressivement mais ne disparaît qu'après trois à quatre jours. Il faut noter aussi l'absence presque totale d'autres actions pharmacologiques, ce qui permet une description claire des effets du blocage des récepteurs α . La dibénamine et la phénoxybenzamine sont les mieux connues. Leur action qualitative est la même ; quantitativement, la phénoxybenzamine est six à dix fois plus puissante que la dibénamine.

Chimiquement, ces substances sont très proches des moutardes azotées. La configuration moléculaire, responsable du blocage, est probablement un ion carbonium, hautement réactif. La formation de cet ion expliquerait la lenteur du début de l'action de la drogue. La totalité et la persistance du blocage semblent être en rapport avec la stabilité du lien formé avec les constituants tissulaires. Le processus ne paraît pas absolument irréversible, mais il semble s'agir d'un antagonisme non compétitif (Nickerson, 1949).

— *Alcaloïdes de l'ergot de seigle :*

Mis en évidence par Dale en 1906, comme nous l'avons vu plus haut, leur effet oxytocique ou, plus généralement, direct stimulant sur le muscle lisse et leur action sur le

système nerveux central ont conduit de nombreux observateurs à se méprendre sur la réponse clinique globale, attribuée uniquement à une lyse des effets sympathiques.

Chimiquement, l'ergotoxine de Dale est composée d'un mélange de trois alcaloïdes : l'ergocornine, l'ergocristine et l'ergocryptine, ayant en fait des propriétés similaires. En 1943, Stole et Hoffman ont pu obtenir des dérivés dihydrogénés de l'ergocornine. Ceux-ci présentent un grand intérêt car leur action directe sur le muscle lisse est plus faible et leur action sur les récepteurs α plus importante.

L'effet pharmacologique des dérivés naturels et dihydrogénés est un blocage compétitif des récepteurs α . Leur durée d'action est plus courte que celle des haloalkylamines. L'effet direct sur le muscle lisse n'est peut-être pas à séparer du phénomène précédent. Au moins au niveau de certains organes, elle semble due, en fait, à une action sur les mêmes récepteurs que ceux qui répondent aux catécholamines (Rothlin et Cerletti, 1950 ; Innes, 1962).

Ainsi, les alcaloïdes de l'ergot se comporteraient, à certains niveaux, comme des « agonistes partiels », ayant une activité inhibitrice qui augmente quand on passe des composés naturels aux dérivés dihydrogénés.

— Tolazoline et phentolamine :

Ces deux substances furent d'abord considérées comme des agents vaso-dépresseurs avec des effets comparables à ceux de l'histamine. Ce n'est que plus tard qu'on les classa dans les agents bloquants adrénergiques α .

Chimiquement, ce sont des imidazoles substituées en 2. Ils peuvent avoir des propriétés pharmacologiques variées suivant le substituant, allant de l'action bloquante des récepteurs α à l'activité antihistaminique en passant par l'action sympathomimétique.

On retrouve ce phénomène pour la phentolamine et surtout la tolazoline qui, en plus de leur action bloquante des récepteurs α , qui est modérée, compétitive et relativement transitoire, ont une action sympathomimétique (stimulation cardiaque), parasympathomimétique (stimulation du tractus gastro-intestinal, bloquée par l'atropine), histamine-like (stimulation de la sécrétion gastrique et vaso-dilatation périphérique). La phentolamine, ou régatine, a une action bloquante cinq à sept fois plus puissante que la tolazoline. Elle est davantage utilisée car ses effets annexes sont moins importants. Nous verrons plus loin son effet sur le système cardiovasculaire.

— *Autres agents bloquant les récepteurs α .*

L'azapétine, étudiée par Randall et Smith en 1951, présente des effets quantitatifs et qualitatifs voisins de ceux de la tolazoline.

Les benzodioxanes réalisent un blocage compétitif relativement transitoire. Comme d'autres agents bloquants adrénergiques, ils inhibent davantage les catécholamines circulantes que celles libérées aux terminaisons nerveuses. Ils ont, en plus, une action stimulante directe sur le muscle lisse, au niveau de l'utérus, des bronches et des vaisseaux coronaires, et une activité dépressive sur le cœur qui expliquerait leur efficacité dans les arythmies cardiaques. Les mieux connus sont le pipéroxane, le prosympal et le dibozane.

La yohimbine est très proche des dérivés du rauwolfia et peut être mieux assimilée à ce groupe. Le blocage α est compétitif, de durée limitée. L'action sur le système nerveux central est moins nette que pour les alcaloïdes de l'ergot de seigle ; une propriété particulière, celle de diminuer la diurèse, serait due à la libération d'A.D.H. Nous verrons ultérieurement ses propriétés plus en détail car elle fait partie de notre expérimentation.

2°) *Sympatholitiques bloquant les récepteurs β .*

Il fallut attendre 1958 pour que soit décrit, pour la première fois, un sympatholytique bloquant les récepteurs β , venant ainsi confirmer la théorie d'Ahlquist. C'est à cette date que Powell et Slater décrivirent le dichloroisopréraline (D.C.I.). En 1962, Black et Stevenson mirent en évidence les propriétés d'un autre composé synthétique, le pronéthanol (néthalide). Ils devaient être suivis, deux ans plus tard, par le propranolol. Ces deux derniers se révèlent, d'une manière générale, plus actifs comme antagonistes de l'action des catécholamines sur les récepteurs β que le D.C.I. Le propranolol paraît avoir des propriétés thérapeutiques intéressantes en clinique humaine, étant donné qu'il est très actif et dénué des effets secondaires que possèdent les deux autres. A côté de ces trois chefs de file qui ont été assez largement utilisés en pharmacodynamie, d'autres formules ont été proposées, telles la méthoxamine, l'isopropylméthoxamine, l'iprovératril. De même, le dérivé dichloré de l'isopréraline (D.C.I.) ayant montré une action bloquante de type β , les dérivés dichlorés de l'adrénaline et de la noradrénaline ont été étudiés mais n'ont pas révélé d'action comparable à celle du D.C.I. De nombreux auteurs ont tenté d'établir des relations entre structure et activité bloquante mais, dans ce domaine, on n'a

n'a pas encore proposé des hypothèses que les faits ne sont pas venus contredire.

La théorie le laissait prévoir. Les différents sympatholytiques β bloquent l'action bronchodilatatrice de l'isoprénaline, de l'adrénaline et de la noradrénaline, que ce soit sur une préparation d'anneaux isolés de trachée (Powell et Slater, 1958), sur des perfusions de poumon isolé (Nagasaka et coll., 1964) ou par mesure de la résistance intrapulmonaire du chien décérébré (Powell et Slater, 1958). Ces sympatholytiques s'opposent aussi au relâchement de l'utérus du chat vierge que réalisent l'isoprénaline et l'adrénaline. Au niveau du tractus gastro-intestinal, l'inhibition du tonus de l'iléon, provoquée par l'isoprénaline, est également supprimée. Mais surtout, comme nous le verrons, ces différentes substances ont une action particulièrement marquée sur le système cardiovasculaire.

ACTION CARDIO-VASCULAIRE DE QUELQUES SYMPATHOLYTIQUES

Au cours du travail que nous allons relater, nous nous sommes intéressés essentiellement à deux agents bloquant les récepteurs α : la yohimbine et la phentolamine, et à trois substances bloquant les récepteurs β : le D.C.I., le pronétholol et le propranolol. C'est pourquoi nous rappellerons, à propos de ces produits, les propriétés générales des sympatholytiques sur l'appareil cardio-vasculaire.

I. — ACTION DES SYMPATHOLYTIQUES α SUR LE SYSTÈME CARDIO-VASCULAIRE :

Les propriétés majeures de la yohimbine et de la phentolamine sur l'appareil cardio-vasculaire sont d'antagoniser l'action des catécholamines, adrénaline et noradrénaline, au niveau du système vasculaire systémique. En effet, au niveau du cœur se trouvent principalement, uniquement même selon certains, des récepteurs adrénergiques β .

1°) *La yohimbine* :

Cet alcaloïde a été reconnu en 1896 par Spiegel parmi les alcaloïdes du *pansinystalia yohimbé*, arbre que l'on trouve dans l'Afrique Equatoriale. Dès 1900, Loewy décrit son action hypotensive.

Il s'agit là d'un effet périphérique puisque, par pléthysmographie, on note une augmentation du volume de la patte. Cette action a été considérée comme particulièrement importante au niveau du pénis car Loeper et Lemaire, en 1930,

signalent l'augmentation du débit veineux à ce niveau. Certains ayant remarqué une érection chez le chien (Hess et Loeger en 1931), un priapisme chez le rat (Bulliard et Dhos Ghaeli en 1943), les propriétés aphrodisiaques de la yohimbine ont été reconnues. En fait, une telle action est, à l'heure actuelle, fortement discutée. Il est possible que ces observations, réalisées chez l'animal, puissent être mises sur le compte de l'importante excitation centrale que crée l'injection de l'alcaloïde. En effet, de la polypnée, une hypertension, une agitation ont été signalées.

C'est Raymond Hamet qui, le premier, a reconnu les propriétés sympatholytiques de la yohimbine. En 1925, cet auteur montrait que, chez le chien, l'alcaloïde inverse la vasoconstriction adrénalinique. Chez le lapin, ce phénomène, signalé par des auteurs japonais, n'est généralement pas admis. Il faut signaler que, dans cette espèce animale, les sympatholytiques inversent assez rarement l'action hypertensive de l'adrénaline. Il existe seulement une lyse. Selon Bovet et Simon, cet alcaloïde serait susceptible de supprimer, chez le lapin, la tachycardie qu'engendre l'adrénaline.

D'autre part, signalons que la yohimbine, dans la sphère extra cardio-vasculaire, inhibe les effets des catécholamines, adrénaline et noradrénaline, sur l'intestin isolé, comme *in situ*, l'utérus et la vessie.

L'effet adrénolytique de la yohimbine est donc net. Cependant, sur les voies orthosympathiques, cet alcaloïde est d'une efficacité moins grande, même à la dose de 2 mg/kg, si l'on observe une diminution, il n'y a jamais suppression que ce soit l'action hypertensive de l'excitation du splanchnique, après surrénalectomie, ou la contraction de la membrane nictitante du chat. A notre connaissance, il n'existe pas de travaux concernant les effets de la yohimbine sur l'innervation cardio-accélétratrice.

Enfin la yohimbine, contrairement à ce qui a souvent été affirmé, possède une action vaso-constrictrice périphérique comme la très grande majorité des sympatholytiques inhibant les récepteurs α . En effet, comme l'a montré H. Hermann, la yohimbine élève de façon sensible la pression artérielle du chien dont l'innervation orthosympathique a été supprimée par destruction de la moelle dorso-lombo-sacrée.

2°) La phentolamine :

La phentolamine ou chlorhydrate de 2-(N[p-tolyl]-N[m-hydroxyphényl]aminométhyl) imidazoline est commercialisée sous le nom de régistine. On retrouve, pour cette substance,

la même inégalité de l'action adrénolytique que pour la yohimbine. La phentolamine, en effet, inverse ou abolit les effets de l'adrénaline sur les organes isolés (Boer, 1959). La même efficacité est constatée vis-à-vis de la noradrénaline. Cependant, il est nécessaire d'utiliser de fortes concentrations pour pouvoir supprimer l'hypertension que réalise l'excitation du bout périphérique du nerf splanchnique chez le chien. Elle empêche la contraction de la membrane nictitante du chat lors de l'excitation du sympathique cervical. La régitine, à doses suffisantes, atténue les hypertensions réflexes, réalisées par l'occlusion des carotides ou la stimulation du bout central du vague. Sur le chien amyélé, la régitine donne aussi une action vaso-constrictrice.

La phentolamine à 0,45 mg/kg, ou davantage, crée une tachycardie. Il est possible d'interpréter cet effet comme une action réflexe. Comme tous les sympatholytiques inhibant les récepteurs α , la régitine fait chuter la tension artérielle et cette action, par le jeu des zones baro-sensibles, entraîne une accélération cardiaque. Cette explication se révèle d'autant plus plausible que Yonkmann, Plümmer et Reitze (1952) ont montré que cette tachycardie est supprimée par les ganglioplégiques.

L'accélération cardiaque obtenue par injection d'adrénaline ou par excitation du splanchnique, n'est pas modifiée. Cependant, les troubles du rythme que provoquent l'adrénaline et la noradrénaline ou la nicotine sont abolis (Leimdorfer, 1953).

Baïssset et Boer, en 1947, se sont attachés à rechercher l'influence de la régitine sur l'excitation des fibres cardio-accélératrices chez le chien. Les doses utilisées ont été de 2 à 3 mg/kg dans deux cas, de 0,45 mg/kg dans cinq cas, de 1 mg/kg dans deux cas ; chaque fois, l'injection a été faite entièrement par voie intraveineuse. Ces auteurs observent, aussitôt après injection, une tachycardie inconstante et peu importante à 0,45 mg/kg, plus nette et plus constante à 1 mg/kg (14 %), légèrement plus importante pour 2 mg/kg (17 %), mais sans rapport proportionnel avec l'augmentation de posologie.

Baïssset et Boer affirment un effet sympatholytique à la phentolamine 10 minutes après introduction dans le torrent circulatoire. Aux doses de 1 à 2 mg/kg, le produit diminue l'accélération cardiaque, due à la stimulation des voies cardio-accélératrices, respectivement de 40 à 65 %. La restauration des effets initiaux se fait progressivement ; elle est fonction de la dose et n'excède pas 1 heure. Il s'agit bien d'une action sympatholytique ; la transmission ganglionnaire sympatholytique n'est, en effet, jamais affectée.

II. — ACTION DES AGENTS BLOQUANT LES RÉCEPTEURS β SUR L'APPAREIL CARDIO-VASCULAIRE.

La propriété la plus remarquable des agents bloquant les récepteurs β est de s'opposer à l'action des catécholamines sur les différentes fonctions cardiaques. Ce sont essentiellement leurs influences sur les fonctions chronotrope et inotrope qui ont été envisagées. Néanmoins, quelques travaux concernent la fonction dromotrope. La plupart des auteurs ont étudié l'action des sympatholytiques β sur les catécholamines injectées. Mais quelques-uns ont voulu connaître les effets de ces substances sur la stimulation des nerfs adrénergiques. On étudiera aussi l'action vasculaire de ces substances.

A. — *Action sur la fonction chronotrope :*

Sur la préparation de cœur isolé, telle qu'elle a été décrite par Langendorff, l'adrénaline, la noradrénaline et l'isoprotérénol produisent une augmentation de la fréquence cardiaque qui est toujours supprimée par les agents bloquants β (Corrodi et coll., 1963 ; Blinks, 1964 ; Kock-Weser, 1964 ; Black et coll., 1965).

Certes, on est toujours gêné, si on essaie de transposer ces faits sur l'animal entier, par la bradycardie réflexe qu'entraînent l'adrénaline et la noradrénaline. Mais il n'en est pas de même pour l'isoprénaline qui, n'ayant pas les mêmes propriétés vaso-constrictrices, agit plus spécifiquement sur les récepteurs β et détermine une tachycardie qui est bien lysée par les agents bloquants β . Et, selon la plupart des auteurs, la lyse des effets de l'isoprénaline est bien la propriété qui permet le plus facilement de mettre en évidence de telles substances (Lévy et Ahlquist, 1961 ; Black et Stephenson, 1962 ; Stanton, 1964).

1°) *Le D.C.I. :*

Le D.C.I. est l'agent bloquant des récepteurs β le plus anciennement connu et c'est certainement celui qui a été le plus étudié.

a) *Action propre :*

Son action propre, c'est-à-dire son influence sur la fonction chronotrope, en dehors de toute stimulation orthosympathique, nerveuse et humorale, a été bien précisée par les observations concordantes de plusieurs auteurs. Sur l'animal entier anesthésié, comme sur les préparations d'organes iso-

lés, l'action s'est révélée à peu près identique. A faible dose (0,5 à 3 mg/kg), la première injection intraveineuse donne un effet chronotrope positif important, la fréquence pouvant s'élever de 30 à 70 systoles par minute chez le chien. Cette augmentation dure de 30 à 90 minutes environ. De faibles doses cumulatives donnent un effet chronotrope négatif qui débute lorsque la dose totale se situe entre 7 et 10 mg/kg. La fréquence cardiaque, qui s'était élevée avec la première dose, baisse progressivement et peut revenir à la normale. En cela, l'action propre du D.C.I. ressemble à celle de l'éphédrine qui, après avoir donné une tachycardie, provoque une dépression secondaire (Fleming et Hawkins 63 a). A forte dose (7 à 60 mg/kg), on obtient, comme avec des doses faibles cumulatives, une dépression secondaire de l'action excitante. Cette dépression peut être très importante, jusqu'à amener la fréquence à se situer au-dessous de la normale ; elle n'est pas modifiée par l'injection d'atropine à forte dose (10 mg) (Moran et Perkins, 1958 ; Powell et Slater, 1958). Par contre, selon James et Nadeau (1963), le D.C.I., à forte dose, bloquerait l'action de l'acétylcholine perfusée et celle des stimuli vagues. Cette propriété ne semble pas avoir été retrouvée par d'autres auteurs. On peut supposer que le D.C.I. fait disparaître les effets cardio-modérateurs de l'acétylcholine et du vague parce qu'il agit sur le cœur lui-même ; l'action sur le système parasympathique ne serait qu'apparente. Mais les données de ce problème ne sont pas encore suffisamment claires pour que l'on puisse se prononcer.

Il est beaucoup plus évident que le D.C.I. révèle une activité sympathomimétique, comparable à celle de l'éphédrine en particulier, comme l'a montré la remarquable étude comparative de Fleming et Hawkins en 1963. Selon Vogin et coll. (1965), le D.C.I. aurait, à faible dose, un effet sympathomimétique par action directe sur les récepteurs β . A ce niveau, il libérerait les réserves tissulaires en catécholamines ; celles-ci, passant dans le torrent circulatoire, seraient stimulantes. Cette hypothèse concorde bien avec l'opinion de Moran et Perkins (1958). Pour ces expérimentateurs, la première dose de D.C.I. (2 mg/kg) suffirait à libérer les catécholamines tissulaires et les suivantes, même faibles, pourraient manifester leur action bloquante β , l'effet des catécholamines étant épuisé ou, d'un autre point de vue, le cœur étant vidé de ses amines sympathomimétiques. D'autre part, les mêmes auteurs ont remarqué que, chez le chien préalablement réserpiné et bisurrénalectomisé, le D.C.I. ne manifestait pas d'action stimulante cardiaque et gardait son effet dépressif. On peut obtenir un résultat semblable par l'épreuve à la syringopine qui vide le cœur de ses catécho-

lamines. De même, les travaux de Farrant et coll. (1964) ont montré que le D.C.I. abaissait, sans les supprimer totalement, les réserves myocardiques de ces amines.

Au total, le D.C.I. n'est pas un sympathomimétique vrai, comme l'adrénaline, la noradrénaline et l'isoprotérénol, mais il peut manifester indirectement des propriétés semblables.

b) Action sur les catécholamines injectées :

La tachycardie, que provoquent l'adrénaline, la noradrénaline et l'isoprotérénol sur des animaux entiers à cœur énervé et sur des préparations d'organes isolés, est bloquée par le D.C.I. Encore faut-il apporter des nuances à cette affirmation.

A la concentration de 0,5 à 1 $\mu\text{g/kg}$, l'isoprotérénol réalise une accélération cardiaque importante de 80 à 100 systoles par minute chez le chien à cœur énervé. Cette action est très peu modifiée par de faibles doses de D.C.I. (0,5 à 3 mg/kg). Mais des doses fortes cumulatives (7 mg/kg) de cette substance lysent bien la tachycardie de l'isoprotérénol. La réduction de l'accélération se situe, en général, entre 50 et 80 % suivant les cas. Il faut remarquer, ici encore, que pour la première dose de D.C.I., même forte, donnant par elle-même une tachycardie, l'effet d'ensemble est peu net. Mais, pour l'adrénaline et la noradrénaline, l'action bloquante du D.C.I. est moins importante. En général, le D.C.I. ne réduit que de 10 à 40 % l'accélération cardiaque, due à ces deux dernières catécholamines. Certains auteurs se sont même trouvés devant l'impossibilité de conclure à un blocage de l'effet chronotrope de l'adrénaline et de la noradrénaline par le D.C.I., en particulier Moran et Perkins (1958). Ces auteurs estiment que ce fait est dû, d'une part, à la faible accélération cardiaque que réalisent ces deux amines, d'autre part, à l'action tachycardisante propre du D.C.I. Dans leurs travaux, 0,5 à 1 $\mu\text{g/kg}$ d'adrénaline ont donné une accélération cardiaque de 51 systoles par minute chez le chien anesthésié à cœur énervé. Le D.C.I., à doses cumulatives de 7 mg/kg , n'a créé qu'une dépression moyenne de 5 systoles par minute. Mais d'autres auteurs ont trouvé, en général, un blocage plus important. Cette action bloquante du D.C.I. n'est pas modifiée par l'injection de 0,5 à 1 mg d'atropine intraveineux. Elle dure, en moyenne, d'une à deux heures (Dresel et coll., 1960 ; Mac Carty et coll., 1960 ; Fleming et Hawkins, 1960 ; Lacroix Leusen, 1960 ; Kauman, 1960 ; Kauman et coll., 1960 ; James et Nadeau, 1963 ; Van Deripe et coll., 1965).

c) *Action sur les stimuli nerveux adrénergiques :*

Théoriquement, on peut penser que si le D.C.I. modifie l'action des catécholamines injectées, il doit aussi agir sur les catécholamines libérées au niveau des terminaisons nerveuses orthosympathiques. Les travaux consacrés à ce problème sont peu nombreux, mais ils permettent tout de même d'affirmer que le D.C.I. a bien une action bloquante des stimuli adrénergiques. Leur effet chronotrope positif est bloqué par le D.C.I.

Dès la première étude du D.C.I., Moran et Perkins (1958) avaient montré, sur le chien anesthésié et vagotomisé, que le D.C.I. bloquait sensiblement de la même manière l'action de la noradrénaline et de l'adrénaline injectées et celle de la stimulation stellaire. James et Nadeau (1963), par la méthode de perfusion directe du nœud sinusal, ont trouvé des résultats sensiblement différents. Pour eux, le blocage de l'effet chronotrope est toujours partiel. La stimulation du ganglion stellaire ayant donné, en moyenne, une accélération de 45 à 60 %, le D.C.I. (500 µg/ml) a réduit cette accélération de 10 à 20 %. Ce blocage est plus court que celui des catécholamines injectées. Il dure entre 30 et 60 minutes.

2°) *Le pronéthanolol :*

Le pronéthanolol a donné lieu, jusqu'à présent, à moins de travaux que son prédécesseur le D.C.I., étant moins anciennement connu, seulement depuis 1962. Mais son action sur la fonction chronotrope cardiaque a tout de même été étudiée de manière assez précise.

a) *Action propre :*

L'action propre du pronéthanolol reste, à l'heure actuelle, assez controversée. Black et Stephenson (1962) ont montré que cette substance, à la dose de 2,5 mg/kg sur le chien anesthésié avec une jauge de contrainte sur le ventricule gauche, avait en perfusion rapide un effet dépresseur sur le rythme cardiaque, et en perfusion lente un léger effet stimulateur, Vogin et Rice (1965), sur le chien anesthésié au pentobarbital, ont obtenu une réduction de fréquence avec 5 mg/kg de cette substance, sans effet excitant préalable.

D'autres auteurs sont plus affirmatifs au sujet de l'activité sympathomimétique du pronéthanolol. Donald et coll. (1964) ont remarqué, en particulier, que 6 à 7 mg/kg de pronéthanolol réalisaient, chez le chien anesthésié normal ou vagotomisé, une accélération cardiaque. Chiong et coll., Maxwell et coll.

(1963) avaient obtenu le même résultat avec une dose de 2,5 mg/kg. Cette action stimulante est plus faible que celle du D.C.I. Elle dure environ 30 minutes pour Chiong et coll.

Il serait nécessaire d'avoir des renseignements plus précis sur ce problème. Mais, au total, le pronéthanol semble bien posséder une activité de type sympathomimétique β , celle-ci étant plus difficile à mettre en évidence que pour le D.C.I., parce que beaucoup moins importante.

b) Action sur les catécholamines injectées :

L'action bloquante de la tachycardie, due aux catécholamines injectées, est beaucoup plus caractérisée que son effet propre. Sur ce sujet, les différents travaux effectués sont concordants. Le pronéthanol lyse, de manière très effective, l'accélération cardiaque, due à l'injection d'adrénaline, de noradrénaline et d'isoprotérénol.

Black et Stephenson (1962) ont remarqué que 2,5 mg/kg de pronéthanol réduisaient de 57 % en moyenne l'augmentation de 40 % de la fréquence due aux injections d'isoprotérénol sur le chien anesthésié. Donald et coll. (1964) ont utilisé un chien à cœur énervé et vidé de ses catécholamines par traitement préalable par la réserpine, éliminant ainsi une action possible, comme pour le D.C.I., du pronéthanol sur l'adrénaline et la noradrénaline tissulaires. Le pronéthanol, à la concentration de 6 mg/kg, a bloqué de 35 % l'accélération due à l'adrénaline et de 87 % celle due à la noradrénaline. Cet agent bloquant semble donc plus efficace que le D.C.I. pour antagoniser l'action cardiaque de l'adrénaline et de la noradrénaline.

Douthail et coll. (1965), sur cœur isolé, ont remarqué que 2 mg/kg de pronéthanol réduisaient de 50 % l'accélération cardiaque due à 2,5 μ g d'isoprotérénol ; 5 mg/kg la bloquaient totalement.

Au total, cet agent bloquant des récepteurs β , s'il a une activité sympathomimétique inférieure au D.C.I., semble être plus actif comme antagoniste des catécholamines. Il agit à doses plus faibles.

c) Action sur les stimuli adrénérgiques :

Black et Stephenson ont remarqué, en 1962, que l'accélération cardiaque, due aux excitations supramaximales du ganglion stellaire chez le chien thoracotomisé avec respira-

tion spontanée, était diminuée par le pronéthanolol. Cette substance, à 6 mg/kg, a créé une réduction de 16 % de cette tachycardie, une deuxième perfusion de la même dose donnant une réduction supplémentaire de 6 %. Donald et coll. (1965) ont obtenu, sur le chien normal, des résultats semblables.

Au total, le pronéthanolol réalise un blocage partiel de l'action chronotrope des nerfs sympathiques sur le cœur.

3°) *Le propranolol :*

Le propranolol manifeste de lui-même une action chronotrope positive très faible, celle-ci se révélant à faible dose. Si on augmente la concentration, il déprime le tonus du cœur au repos (Gersmeyer et coll., 1965 ; Mac Inerny et coll., 1965).

L'absence presque totale d'activité sympathomimétique, l'existence d'une action dépressive sur le cœur, sa non toxicité aux doses actives font que ce produit pourrait avoir des utilisations thérapeutiques intéressantes. Il faut noter que l'action sympathomimétique du D.C.I. et du pronéthanolol, le fait que le pronéthanolol a induit des sarcomes chez la souris, a interdit tout avenir à ces deux substances en clinique humaine.

Le propranolol a été étudié chez l'homme par Bollinger et coll. (1965). Ce produit a montré des propriétés bradycardisantes. A la dose de 30 mg, chez l'homme normal, cette substance réalise, après épreuve ergométrique, un ralentissement cardiaque de 165 à 136 systoles par minute. Sur des cœurs nerveux « hypercinétiques », après la même expérience, la fréquence passe de 170 à 137 systoles par minute ; au repos, elle diminue de 88 à 60. Sur cinq cas d'hyperthyroïdie, l'efficacité de cette drogue a également été démontrée par cet auteur puisque la fréquence est passée, en moyenne, de 164 à 129 après épreuve ergométrique, et de 99 à 88 au repos.

4°) *Comparaison de l'action chronotrope des agents bloquant les récepteurs β :*

Bien entendu, des comparaisons ont été réalisées entre les différents agents bloquant les récepteurs β . C'est ainsi que certains auteurs se sont adressés notamment au chat chloralosé chez lequel une injection intraveineuse d'isoprénaline avait été faite à raison de 0,2 γ /kg. Il faut administrer une dose importante de D.C.I., 100 γ /kg/minute, pour pro-

duire une bradycardie. Le pronéthanol et le M.J. 1.999 ont le même effet. Le propranolol et l'I.C.I. 45.763 ont également la même action mais cette dernière se révèle 10 à 20 fois supérieure à celle des corps précédents. Des expériences complémentaires ont permis d'étudier d'autres corps, l'I.N.P.E.A., l'H. 13-57, l'isopropyl méthoxamine et l'iprovératryl. De cette comparaison, il résulte que c'est le propranolol qui a l'action la plus nette (Mc Inerny et coll., 1965 ; Kock et Weser, 1964 ; Blincks, 1964 ; Black et coll., 1965).

B. — Action sur la fonction inotrope :

L'action inotrope positive des catécholamines, qu'elle soit mise en évidence sur le muscle papillaire isolé du chat, sur la préparation de Langendorff, ou encore sur le cœur du chat ou du chien *in situ*, avait été classée dès 1948 par Ahlquist dans les effets β adrénergiques. Moran et Perkins, en 1958, sont venus confirmer cette hypothèse avec l'étude du D.C.I. qui antagonise les effets β de la classification d'Ahlquist et, en particulier, l'action inotrope positive. Le pronéthanol, par la suite, a également montré des propriétés semblables. Mais, là encore, il convient de dissocier l'action propre de ces substances et leur effet sur les catécholamines injectées et sur les stimuli nerveux adrénergiques.

1°) Le D.C.I. :

a) Action propre :

Elle s'est révélée à plusieurs expérimentateurs parallèle à l'action sur la fonction chronotrope. A faible dose (1 à 7 mg/kg), le D.C.I. donne une augmentation de la force de contraction du myocarde. A forte dose, il s'ensuit une dépression secondaire. La durée d'action est la même que pour la fonction chronotrope (Moran et Perkins, 1958 ; Fleming et Hawkins, 1960). Les résultats de Dhalla et coll. (1965) sont les mêmes et ces auteurs pensent que cette action du D.C.I. se fait aussi par libération des catécholamines tissulaires.

b) Action sur les catécholamines injectées :

Le D.C.I. bloque l'action inotrope positive de l'adrénaline, la noradrénaline et, surtout, de l'isoprotérénol injectés à l'animal ou aux préparations de cœur isolé.

Moran et Perkins, en 1958, ont remarqué que le blocage de l'action inotrope positive de l'adrénaline et de la noradrénaline pouvait commencer à se manifester avec des doses

très basses de D.C.I., de l'ordre de 0,25 à 1 mg/kg. Progressivement, un blocage plus important se produit lorsque les doses de D.C.I. augmentent. Le blocage est complet, ou presque, avec des doses cumulatives de 7 à 15 mg/kg. A ces dernières doses, ils ont même obtenu des valeurs inférieures à la normale. Pour Fleming et Hawkins (1960), le D.C.I. n'antagonise l'effet inotrope des catécholamines qu'à partir de 3 mg/kg.

En fait, il semble que, si l'action bloquante du D.C.I. commence à se manifester pour des doses peu élevées, ce n'est qu'avec de fortes doses, de l'ordre de 10 mg/kg, répétées qu'on peut obtenir un blocage total ou très important, comme le confirment plusieurs auteurs (Mc Carty et coll., 1960 ; Lacroix et Leusen, 1960 ; Kauman, 1963 ; Van Deripe et coll., 1965).

c) Action sur les stimuli nerveux adrénérgiques :

Peu de travaux sont consacrés aux modifications de la fonction inotrope après stimulation stellaire, suivie d'administration de D.C.I. Moran et Perkins, en 1958, ont remarqué que cette substance agissait quantitativement et qualitativement de manière semblable sur les catécholamines injectées et sur la stimulation stellaire. Il n'a pas été publié, semble-t-il, d'autres faits expérimentaux concernant ce sujet.

2°) Le pronéthanolol :

a) Action propre :

En 1963, Chiong et coll. ont noté, chez le chien non anesthésié, une élévation de la pression ventriculaire droite, après administration de 2,5 mg/kg de pronéthanolol. Cette action commencerait 15 minutes après injection du produit et son effet durerait 30 minutes en moyenne. Des résultats semblables ont été apportés par Maxwell et coll. (1963) et par Doutheil et coll. (1965) avec des doses plus fortes de pronéthanolol. Mais Vogin et Rice (1965), avec des doses s'étageant de 1 à 5 mg/kg, n'ont pas retrouvé cette action sympathomimétique. En travaillant non plus sur le chien éveillé, comme Chiong, mais sur le chien anesthésié au pentobarbital, le pronéthanolol a révélé des propriétés inotropes négatives. Il est possible que l'anesthésie au pentobarbital ait modifié les résultats. Le problème des conditions expérimentales sera abordé plus loin.

b) *Action sur les catécholamines injectées :*

Selon Doutheil et coll. (1965), 5 à 7 mg/kg de pronéthaloï bloquent totalement l'action inotrope positive de 2,5 µg/minute d'isoprotérénol alors que l'effet chronotrope positif n'est bloqué qu'à 76 %. On peut obtenir un blocage total de l'action inotrope positive de l'isoprotérénol par le pronéthaloï, mais à la dose de 10 mg/kg. Il semble donc que l'effet inotrope soit inhibé pour des doses plus faibles. Mais il n'existe pas suffisamment de travaux, à l'heure actuelle, concernant ce sujet pour l'affirmer. Un fait reste certain : le pronéthaloï, à des concentrations supérieures à 5 mg/kg, bloque l'action inotrope des catécholamines comme l'ont montré également Hegglin et coll. (1964) et Chiong et coll. (1965).

c) *Action sur les stimuli adrénérgiques :*

Hegglin et coll. (1965) semblent être les seuls expérimentateurs à avoir étudié ce problème. Ils ont obtenu un blocage important mais non total de l'action inotrope positive de la stimulation stellaire par le pronéthaloï.

d) *Comparaison de l'action inotrope des agents bloquant les récepteurs β :*

L'action bloquante sur l'inotropisme positif des stimuli adrénérgiques nerveux et humoraux s'affirmant de plus en plus, d'autres auteurs ont voulu classer ces drogues suivant leur pouvoir bloquant. En particulier, Shanks (1965), utilisant une jauge de contrainte placée sur le ventricule droit, a inscrit la force des contractions. Il injecte 0,4 µg/kg d'isoprénaline en intraveineuse, suivis de différents sympatholytiques, à doses croissantes, dont il veut étudier l'action sur l'inotropisme positif de l'isoprotérénol. Le propranolol et l'I.C.I. 45.763 sont les deux sympatholytiques les plus actifs, le pronéthaloï et le M.J. 1.999 étant inférieurs, l'iprovératryl n'ayant d'effet qu'aux doses toxiques pour le système cardiovasculaire. Mais, là encore, on retrouve un effet sympathomimétique avec certains de ces produits, notamment avec le D.C.I., à un degré moindre avec le pronéthaloï et l'I.C.I. 45.763.

C. — *Action sur la fonction dromotrope :*

Peu de travaux ont, jusqu'à ce jour, été consacrés à ce problème. On sait que les catécholamines accélèrent la conduction auriculo-ventriculaire et intraventriculaire. D'autre part, Ahlquist a classé l'action dromotrope comme un effet β adrénérgique.

Fleming et Hawkins, en 1961, ont constaté que le D.C.I., à faible dose, accélérât la conduction auriculo-ventriculaire. Ceci pourrait être mis sur le compte des effets mimétiques connus à cette substance. Mais le travail effectué par Erlig et Mendez, en 1964, amène à reconsidérer la classification de l'action dromotrope des catécholamines dans les effets β adrénergiques. En effet, ces auteurs, travaillant sur le chien anesthésié à cœur énérvé, n'ont remarqué qu'une très faible action sur la conduction intracardiaque au D.C.I. (7 mg/kg). Par ailleurs, l'hydergine provoque une nette augmentation du temps de conduction. La stimulation de cette conduction pourrait, selon ces auteurs, être liée aux récepteurs α plutôt qu'aux récepteurs β . En effet, si l'hydergine élève le temps de conduction, le D.C.I. ne modifie pas ou peu l'accélération due à la noradrénaline et l'adrénaline.

L'existence de récepteurs α au niveau du myocarde n'est pas prouvée. Elle est niée par certains auteurs. L'action de l'adrénaline et de la noradrénaline pourrait alors se faire par un mécanisme extra-cardiaque.

D. — *Inhibition de l'action vasculaire :*

Les catécholamines donnent, au niveau de la circulation artérielle systémique, une augmentation de la tension artérielle et, au niveau des vaisseaux intracardiaques, une élévation du débit coronaire. Ces deux actions sont antagonisées par les agents bloquants les récepteurs β , comme l'ont montré plusieurs auteurs.

L'influence du D.C.I. au niveau de la grande circulation a été étudiée par Marchetti et coll. (1963) chez le chien anesthésié, thorax ouvert, avec by-pass du ventricule droit. Il perfuse l'animal avec de la noradrénaline, 0,1 μ g/kg/minute, suivie de l'administration veineuse de 3,5 mg/kg de D.C.I., et obtient ainsi une chute de 50 % de l'augmentation tensionnelle, due à la noradrénaline. De même, Vogin et coll., en 1965, ont eu des résultats semblables. Pour ces expérimentateurs, le D.C.I. a donné au départ une légère réponse pressive qui n'a pas continué à se produire après surrénalectomie bilatérale ; nous avons dit plus haut ce qu'on pouvait penser de cette modification. Ensuite, ils ont obtenu une chute de tension artérielle qui dure 10 à 20 minutes. Donc, les effets vasculaires seraient plus brefs que les effets cardiaques (60 à 90 minutes).

Pour tester l'action du pronéthanolol, Black et Stephenson (1963) ont pris un chat anesthésié. Ce produit a donné une chute de tension artérielle de 11 % en moyenne 15 minutes après administration intraveineuse lente de 2,5 mg/kg de pronéthanolol et de 19 % après administration intraveineuse de 5 mg/kg. Cette hypotension s'accompagne d'une vasodilatation périphérique dont on connaît mal le mécanisme à l'heure actuelle, d'autant qu'elle semble plus nette chez l'animal anesthésié que sur le sujet à l'état de veille. Marchetti et coll. (1963) se sont intéressés à l'action de la même drogue sur les effets de la noradrénaline injectée. L'augmentation tensionnelle, due à cette catécholamine (0,1 µg/kg/minute), est réduite de 25 % par 3,5 mg/kg/minute de pronéthanolol. Karim (1964) a obtenu une abolition totale de l'hypertension noradrénalinique (0,25 µg) avec 5 mg/kg de pronéthanolol.

Au niveau de la circulation coronarienne, D.C.I. et pronéthanolol bloquent l'augmentation du débit due à la noradrénaline. Ce phénomène a été étudié par Marchetti et coll. (1963). Le D.C.I., sur le cœur isolé de lapin, à 3,5 mg/kg, a bloqué un tiers de l'élévation du débit, due à la noradrénaline. Le pronéthanolol a révélé une action du même type, mais moins importante à la même dose. Cependant, en ce qui concerne la circulation coronaire, il paraît difficile de la dissocier de l'action inotrope. Toute augmentation de travail du cœur, comme l'ont notamment montré Jourdan et coll., s'accompagne d'une élévation du débit coronaire. Si les sympatholytiques inhibent les effets inotropes des catécholamines, on conçoit que, par là même, les modifications du débit coronaire soient supprimées.

Des travaux de comparaison ne semblent pas avoir été effectués. Mais l'action du D.C.I. et du pronéthanolol paraissent être comparables en intensité et en qualité, si bien qu'il s'agirait, là encore, d'une action propre aux agents bloquant les récepteurs β .

ACTION DES SYMPATHOLYTIQUES SUR LA FRÉQUENCE CARDIAQUE DU CHIEN NON NARCOSÉ

ETUDE EXPERIMENTALE

La plupart des expérimentateurs qui cherchent l'influence de substances pharmacodynamiques utilisent des animaux narcosés ; souvent même, ces sujets ont subi des préparations plus ou moins longues qui sont susceptibles de modifier le rythme cardiaque. Certes, il existe des narcotiques qui, comme le chloralose, ne modifient pas de façon considérable la fréquence cardiaque. Sous l'influence de cette substance, on ne relève cependant pas l'importante bradycardie que l'on peut constater chez l'animal dormant d'un sommeil naturel (Duchêne-Marullaz, Vacher, Delort, 1964). Par contre, les barbituriques, d'un emploi si fréquent dans les pays anglo-saxons, provoquent des changements sensibles, notamment de la fréquence cardiaque.

Lorsqu'on utilise des animaux non endormis, on fait usage, le plus souvent, de l'électrocardiographe. L'animal est fixé sur une table de contention et des aiguilles-électrodes sont placées sous la peau. L'expérimentateur reste à côté de la table afin de prévenir les mouvements d'impatience du sujet examiné. Si on prend la précaution d'habituer l'animal à de telles mesures, on arrive à obtenir une coopération satisfaisante, tout au moins chez le chien. Mais il est hors de doute que des examens de très longue durée sont rarement réalisés, observateurs et patients se lassant dans des délais plus ou moins brefs.

a) *La fréquence cardiaque normale :*

La fréquence cardiaque normale, observée chez le chien dans ces conditions, se situe entre 70 et 110 systoles par minute, quand l'animal est habitué. Mais il n'est pas rare de noter, chez le chien émotif, jusqu'à 140 à 160 systoles par minute. Il est hors de doute que l'idéal serait d'observer le rythme cardiaque à l'insu de l'animal. C'est une telle façon de faire qui a été proposée, en 1963, par notre Maître Duchêne-Marullaz et ses collaborateurs Talvard et Vacher. Pour ce faire, on fixe sur le dos du chien, au moyen d'un léger harnais en cuir souple, un petit émetteur transistorisé dont le poids n'excède pas 100 g. Le sujet est laissé dans une pièce confortable à laquelle il est habitué et où il trouve à volonté boisson et nourriture. L'électrocardiographe récepteur est dans une pièce voisine ; il est couplé avec un programmeur qui déclenche automatiquement toutes les 15 minutes un enregistrement d'une minute. Dans de telles conditions, la fréquence cardiaque du chien est sensiblement plus basse que celle généralement admise. La moyenne de la fréquence cardiaque du chien enregistrée sur un nycthémère est d'environ 60 systoles/minute. Au cours du sommeil, le rythme est plus bas puisque le chiffre de 34 systoles/minute a été souvent rencontré.

b) *Fréquence sinusale autonome :*

Cette fréquence cardiaque normale résulte, chez le chien, de l'action de l'innervation cardiaque extrinsèque sur le nœud de Keith et Flack qui tient sous sa dépendance l'ensemble du cœur. Pour bien comprendre dans quelle mesure cette innervation est capable de modifier le rythme cardiaque de base, il importe de connaître sa valeur ; autrement dit, de savoir à quelle fréquence va battre un cœur totalement énervé. Certes, pour répondre de façon satisfaisante à cette question, on ne saurait se baser sur des résultats acquis sur des sujets narcosés et encore moins s'appuyer sur des renseignements recueillis à partir d'organes isolés et perfusés.

Seule, par conséquent, une expérimentation chronique est susceptible de donner une réponse valable. Plusieurs auteurs se sont efforcés de connaître, par ce moyen, la valeur de la fréquence sinusale autonome chez le chien. C'est ainsi qu'en 1935, Wada et Kanowaka, après avoir énervé des cœurs en plusieurs temps, puis inactivé les surrénales de cinq chiens, recueillent, par auscultation, la fréquence cardiaque de leurs animaux. Ils ne font état que des chiffres les plus bas enregistrés qui se situent entre 97 et 154 systoles/minute. En 1946, sur le même nombre d'animaux, Hermann et Jour-

dan rapportent les observations faites sur des chiens préparés de semblable façon. Le rythme est alors inscrit par électrocardiogramme. Ces auteurs proposent le chiffre de 120 comme étant la valeur moyenne de la fréquence sinusale autonome, mais remarquent chez le même animal d'assez larges fluctuations puisque les fréquences vont de 92 à 187 systoles/minute. Enfin, en 1958, Long et coll. font état de résultats trouvés dans des conditions très comparables à celles des auteurs précédents ; la valeur moyenne est pour eux de 110 systoles/minute. Cependant, dans toutes ces expériences, l'élimination de l'innervation cardio-modératrice, succédant à une sympathectomie thoracique, a été faite par double vagotomie. Or, comme l'a observé notre Maître Duchêne-Marullaz en 1964, si on sectionne les pneumogastriques chez des chiens préalablement bistellectomisés, la fréquence cardiaque ne reste pas en plateau. On assiste, en effet, à un ralentissement progressif et les chiffres trouvés vont dépendre du temps qui sépare l'observation de l'élimination des nerfs cardio-modérateurs. C'est ainsi que, peu après la bivagotomie chez neuf chiens, la fréquence a été située entre 156 et 178 systoles/minute. Mais, cinq jours après, elle était comprise entre 80 et 100 systoles/minute. Si on élimine les fibres cardio-modératrices non plus chirurgicalement, mais par atropine, la fréquence cardiaque est située entre 138 et 180 systoles/minute. Des recherches ultérieures ont montré que, dans quelques rares cas, on peut trouver des valeurs plus basses qui ne sont cependant jamais inférieures à 110 systoles/minute.

On peut donc proposer les chiffres de 150 à 170 systoles/minutes comme étant ceux de la fréquence sinusale autonome. L'opposition entre ces valeurs et celles précédemment données comme normales du chien met en évidence que, dans les conditions de repos, l'innervation cardio-modératrice abaisse de façon très sensible l'automatisme du nœud de Keith et Flack. Mais, en fait, le tonus cardio-modérateur est un frein encore plus important que ne le laissent supposer les notions qui viennent d'être exposées.

c) Le tonus cardio-accélérateur :

Il semble qu'en permanence le tonus cardio-modérateur masque un tonus cardio-accélérateur sous-jacent. En effet, si on réalise sur l'animal entier, par conséquent n'ayant subi aucune intervention sur le système nerveux orthosympathique, une élimination du tonus cardio-modérateur, soit en injectant un vagolytique, soit par section cocaïnisation du pneumogastrique, la fréquence cardiaque vient se situer aux environs de 250 systoles par minute, moyenne

obtenue au cours de 200 épreuves à l'atropine réalisées sur 122 chiens différents (Duchêne-Marullaz et coll., 1963), les valeurs extrêmes étant situées entre 170 et 80 systoles (3 cas), 300 et 310 systoles (4 cas). La section des vagues donne les mêmes résultats, mais à condition de considérer les premiers chiffres qui suivent l'intervention. En effet, ultérieurement, on assiste à la même évolution que celle précédemment décrite, c'est-à-dire à un ralentissement progressif. Il faut ajouter encore cette notion capitale que de tels résultats ne peuvent être obtenus qu'à la condition que les chiens ne soient pas narcosés. Les narcotiques, chloralose notamment, dépriment sensiblement le tonus cardio-accélérateur, tout au moins dans son aspect chronotrope. C'est ainsi que si l'on répète une injection d'atropine ou une section des vagues chez un animal chloralosé, on n'a qu'une accélération modeste qui se situe aux environs de 170 systoles/minute. L'accélération de la fréquence cardiaque après vagotomie, l'influence dépressive des narcotiques sur les centres cardio-accélérateurs font que l'importance du tonus cardio-accélérateur est habituellement masquée par les nerfs cardio-modérateurs. C'est un fait dont l'évidence ne s'est pas généralement imposée.

Mais on peut se demander quel est l'effet de la seule bistelectomie sur la fréquence cardiaque, autrement dit, si l'innervation cardio-accélétrice, en présence du tonus cardio-modérateur, agit de façon sensible. C'est une question qui a été abordée par P. Duchêne-Marullaz et Vacher avec la technique du télé-électrocardiogramme. Or, dans ces conditions, l'ablation aseptique des voies cardio-accélétrices ne modifie pas du tout la fréquence de base.

En résumé, la fréquence normale du chien se situe aux environs de 60 systoles/minute, la fréquence sinusale autonome à peu près à 160. L'élimination de l'innervation cardio-modératrice donne un rythme de 260 systoles/minute, mais la seule suppression des voies cardio-accélétrices ne change pas le rythme de base. Autrement dit, c'est le tonus cardio-modérateur qui, normalement, module le rythme cardiaque du chien. Il agit comme un frein laissant apparaître plus ou moins l'accélération sous-jacente qu'est susceptible d'imprimer le système orthosympathique au cœur.

Ces notions permettent de comprendre pourquoi, voulant expliquer l'action des agents bloquant les récepteurs adrénergiques, les expérimentateurs se sont adressés à des séries différentes d'animaux. Dans un premier temps, ce sont des chiens normaux qui ont été pris. Dans un deuxième temps, pour mettre en évidence l'action des agents bloquants adrén-

nergiques sur l'innervation cardio-accélétratrice, ont été choisis des sujets atropinés chez lesquels, par conséquent, le tonus cardio-accélérateur a été mis en évidence. Enfin, dans un troisième temps, pour pouvoir juger de l'influence directe des agents bloquants sur le cœur, on a effectué des bistellectomies aseptiques chez le chien, puis on a éliminé l'innervation cardio-modératrice par atropine, réalisant ainsi des cœurs énnervés.

1°) *Action des agents bloquants adrénnergiques sur la fréquence cardiaque :*

a) *Les agents α :*

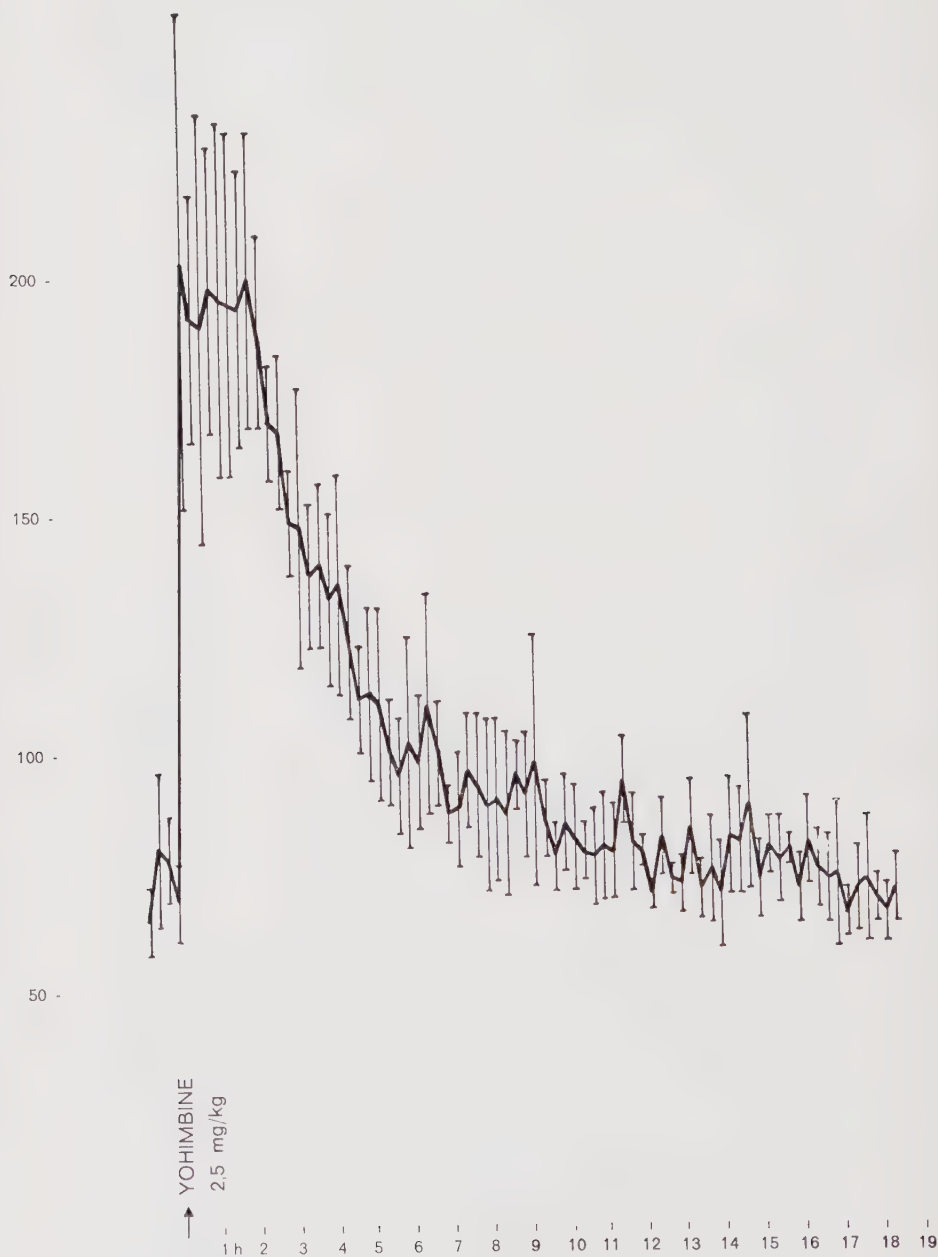
Le procédé de télé-électrocardiographie, déjà décrit, a été utilisé pour étudier l'influence de deux agents bloquant les récepteurs α sur la fréquence cardiaque, la yohimbine et la phentolamine. Ces deux substances ont été utilisées à la concentration de 2,5 mg/kg par voie intraveineuse. Pour chaque produit, cinq chiens ont été employés.

— *La yohimbine :*

Les résultats acquis avec la yohimbine sont illustrés par la figure 1. On le remarque, cet alcaloïde provoque une accélération cardiaque importante qui débute aussitôt après l'injection et qui diffère suivant le sujet. Dans un cas, on a obtenu une tachycardie considérable puisque la fréquence est passée de 51 systoles/minute, juste avant l'injection, à 288. Dans un autre cas, ce produit n'a déterminé immédiatement qu'une accélération modeste de 79 à 132 systoles/minute ; mais une heure après l'injection, le rythme se situait à 207. En moyenne, la fréquence cardiaque des cinq chiens, 59 ± 8 systoles/minute dans le quart d'heure qu'a précédé l'injection, a été en moyenne de 203 ± 52 .

La grandeur de l'écart à la moyenne traduit bien les susceptibilités individuelles importantes. Cette tachycardie est durable puisque, une heure après, la réduction du rythme est à peine notable. On se trouve encore à 193 ± 37 . A la deuxième heure, le chiffre moyen se situe à 188 ± 20 pour commencer à s'abaisser à 147 ± 29 à la troisième heure. A la quatrième heure et à la cinquième heure, on est respectivement à 135 ± 23 et à 110 ± 20 . Ce n'est qu'à partir de la septième heure que les chiffres de la fréquence cardiaque ne sont plus statistiquement différents des valeurs témoins.

Certes, il s'agit là de doses de yohimbine particulièrement importantes, mais celles-ci ont toujours été bien tolérées par les animaux utilisés.



— *La phentolamine :*

Les variations de la fréquence cardiaque, sous l'influence de la phentolamine ou régitine, sont aussi manifestes. Il se produit une accélération importante. Cependant, elle est beaucoup plus irrégulière d'un moment à l'autre et d'un animal à l'autre que pour la yohimbine. Dans certains cas, la durée d'action est très courte.

C'est ainsi que, dans l'expérimentation du 1^{er} novembre 1966, 15 minutes après injection, la fréquence est de 111 systoles/minute, 30 minutes après, de 200 systoles. Elle redevient normale aux enregistrements suivants. Cependant, 2 heures 45 minutes après, on retrouve brusquement 235 systoles/minute, ce qui ne s'observe jamais spontanément chez l'animal. Ce fait se retrouve chez d'autres sujets puisque l'expérimentation du 7 novembre 1966 a montré, une heure après injection, une fréquence normale, 62 systoles/minute. Mais, sur ce même chien, on relèvera plus tard 202 systoles/minute, puis 235. Cette dispersion des résultats explique l'importance de la moyenne des écarts à la moyenne que l'on trouve dans le graphique 2 qui fait état de variations de fréquence après phentolamine.

Voir graphique page suivante

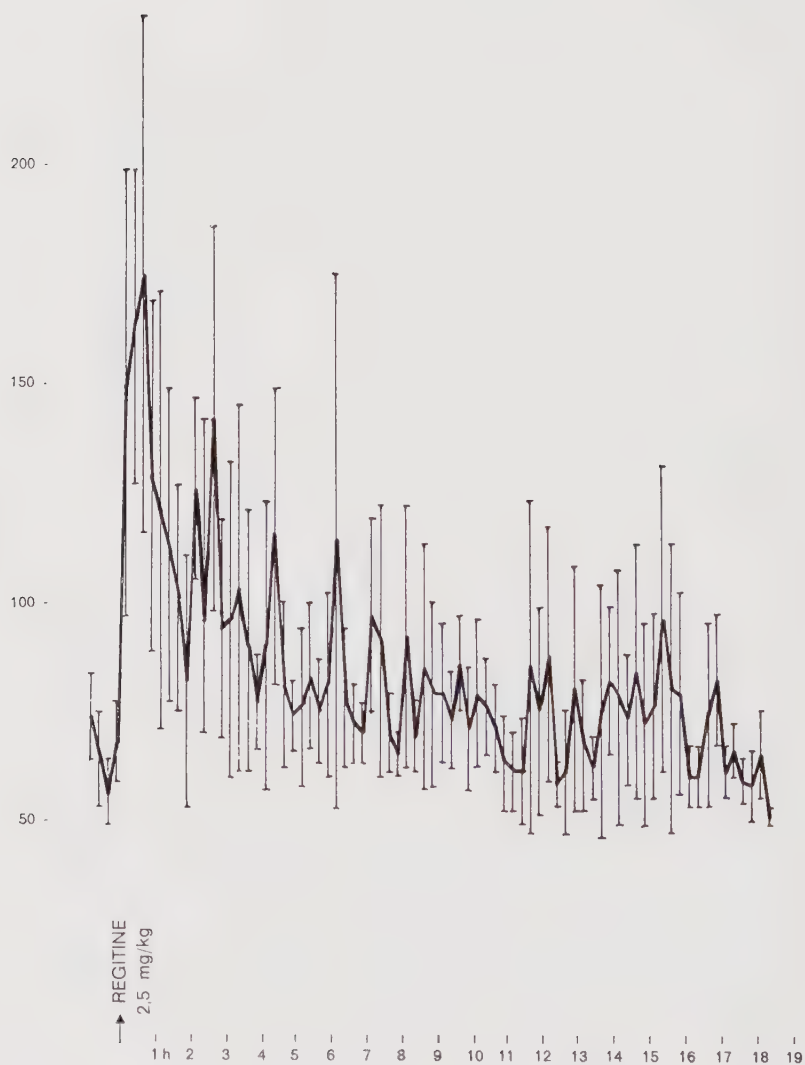
En résumé, la tachycardie que provoque une dose relativement forte de phentolamine est moins importante que celle de la yohimbine. Elle est de plus courte durée puisque, 1 heure 45 minutes après l'injection, on retrouve, en moyenne, une fréquence normale. Cependant, on souligne les quelques irrégularités observées par la suite.

b) *Les agents β :*

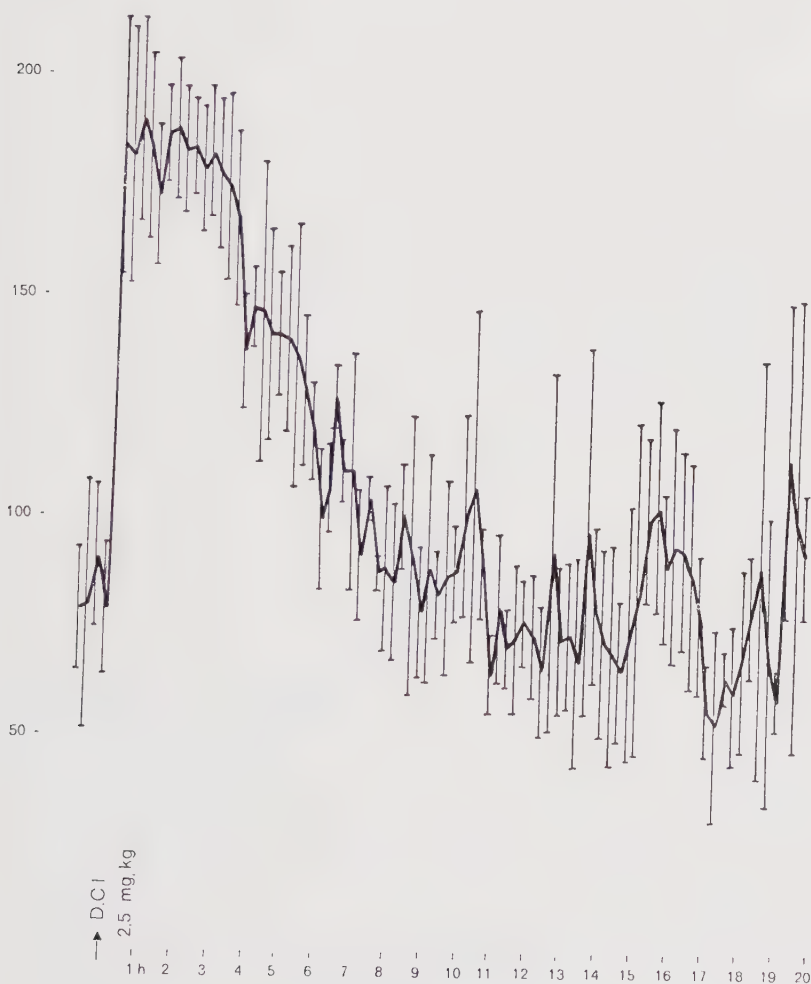
Par la même technique de télé-électrocardiographie, l'action sur la fréquence cardiaque du chien éveillé de deux agents bloquant les récepteurs β , le D.C.I. et le pronéthanol, a été étudiée. Les deux substances ont été introduites par voie intraveineuse, chacune à des concentrations de 2,5 et 5 mg/kg. Pour chaque produit et chaque dose, l'expérimentation a porté sur cinq chiens.

— *Le D.C.I. ou dichloro-isoprotérénol :*

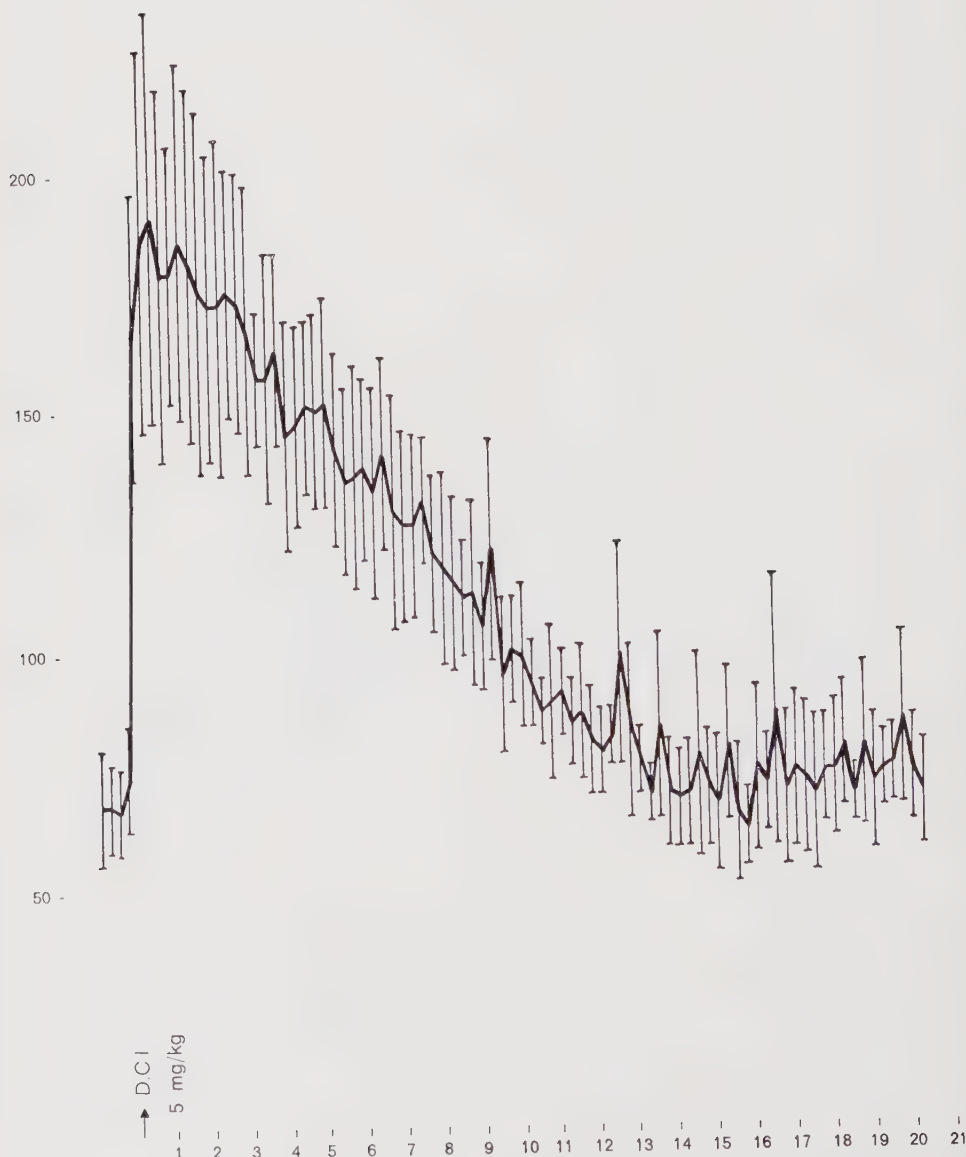
Le D.C.I. a été utilisé à des doses de 2,5 mg/kg et de 5 mg/kg par voie intraveineuse. A la plus faible des doses, on a obtenu immédiatement une accélération cardiaque. Les valeurs extrêmes de celle-ci se situent à 147 systoles/minute



dans un cas et à 257 systoles/minute dans un autre cas. Aussitôt après l'injection, la fréquence s'est élevée, en moyenne, à 184 ± 25 et c'est le même chiffre qui est retrouvé de quart d'heure en quart d'heure pendant une durée de trois heures. Ce n'est qu'à ce moment que le rythme commence à s'abaisser progressivement pour atteindre une valeur qui se rapproche du niveau témoin entre la septième et la huitième heure. Il s'agit donc, on le voit, d'une accélération cardiaque importante et durable.



A la dose de 5 mg/kg de poids corporel, aussitôt après injection, la fréquence est de 166 ± 30 systoles/minute, mais le cœur s'accélère encore ensuite puisque, après 15 minutes, on a 186 ± 40 systoles/minute. Il s'agit donc de valeurs très comparables à celles obtenues avec la dose moitié moindre; mais le retour à la normale se fait de façon encore plus progressive puisque ce n'est qu'à la onzième ou douzième heure qu'on retrouve un chiffre voisin de celui existant avant l'injection du produit.

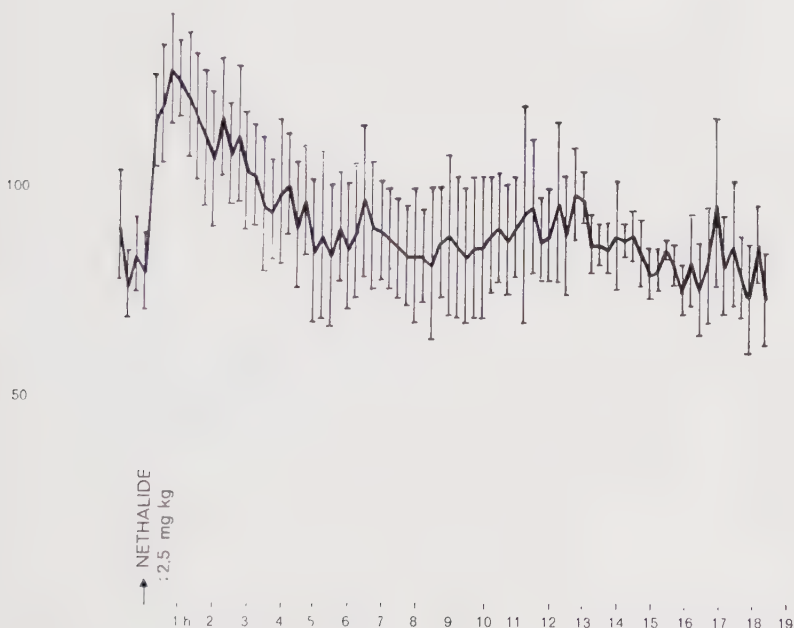


Le D.C.I. provoque donc une importante accélération du rythme cardiaque chez le chien normal. Ce phénomène se prolonge de nombreuses heures.

— *Le pronéthanol :*

Cette substance injectée à la concentration de 2,5 mg/kg a entraîné, de façon constante, une augmentation de la fréquence cardiaque. Cet effet n'est pas important puisqu'on obtient, en moyenne, 116 ± 8 systoles/minute immédiatement après injection, 120 au bout de 15 minutes et le chiffre le plus élevé est 128 ± 30 , 45 minutes après injection.

150 -



50

Il est hors de doute que, si nous avions employé les méthodes habituelles dans lesquelles le chien est fixé sur une table de contention afin de faire un enregistrement électrocardiographique, les chiffres n'auraient pas été tout à fait de l'ordre de ceux que nous observons ici après pronéthanol. D'ailleurs, ce n'est que d'une façon très progressive que se fait le retour à la normale. Il faut, en effet, cinq heures environ pour que le chiffre initial soit retrouvé. Le pronéthanol, à la dose de 2,5 mg/kg, accélère donc bien, d'indiscutable façon, la fréquence cardiaque du chien.

Si on utilise la dose de 5 mg/kg, l'accélération cardiaque est un peu plus importante sans toutefois que le chiffre le plus haut ne dépasse 170 systoles/minute et que la moyenne générale ne s'élève au-delà de 140 ± 17 . Mais, plus encore qu'avec la dose précédente, le retour à la normale se fait de façon très progressive.

200

150

100

50

↑
NETHALIDE
5 mg/kg

1 h 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19

Le pronéthanol donne une accélération cardiaque chez le chien normal, mais celle-ci est moins importante que pour le D.C.I.

2°) *Action des agents bloquants adrénérgiques sur le tonus cardio-accélérateur :*

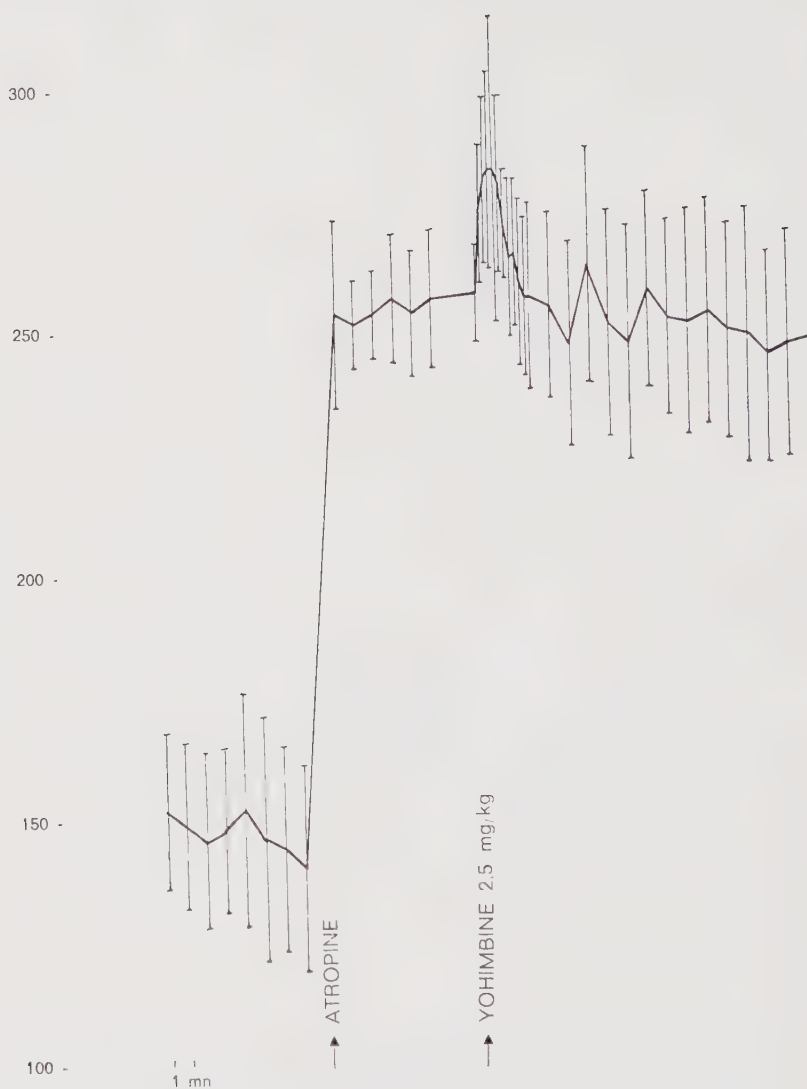
Pour étudier l'action de ces substances sur l'innervation cardio-accélétratrice, la technique proposée par Läuener et Bovet (1952) a été suivie. Elle consiste à objectiver, chez le chien non narcosé, le tonus cardio-accélérateur et à regarder dans quelle mesure les drogues utilisées sont susceptibles d'agir sur la tachycardie engendrée par le vagolytique. Cette méthode élimine l'usage des narcotiques, la mutilation de l'animal d'expérience et les excitations répétées.

Dans cette partie de notre travail, n'a pas seulement été utilisé l'enregistrement télé-électrocardiographique, mais aussi la technique classique consistant à prendre des animaux auxquels on enregistre l'électrocardiogramme sur une table d'examen. Dans ce cas, l'animal paraissant apaisé, huit tracés témoins, à raison d'un tracé/minute, ont été réalisés. L'atropine injectée, de nouveaux enregistrements ont été faits aux mêmes intervalles pendant sept minutes. L'agent bloquant les récepteurs adrénérgiques a été donné par voie intraveineuse sous contrôle électrocardiographique ininterrompu pendant trois minutes et la fréquence cardiaque obtenue a été comptée toutes les 15 secondes. Par la suite, de nouveaux fragments d'électrocardiogramme ont été pris toutes les minutes jusqu'à la seizième minute. Ce protocole, qui permettait une observation directe du comportement de l'animal, a été réalisé sur huit chiens au moins par dose et par produit.

Ces résultats ont été complétés par ceux acquis au moyen de la télé-électrocardiographie qui permettait de poursuivre l'examen précédent sans l'inconvénient d'une contrainte trop prolongée pour l'animal.

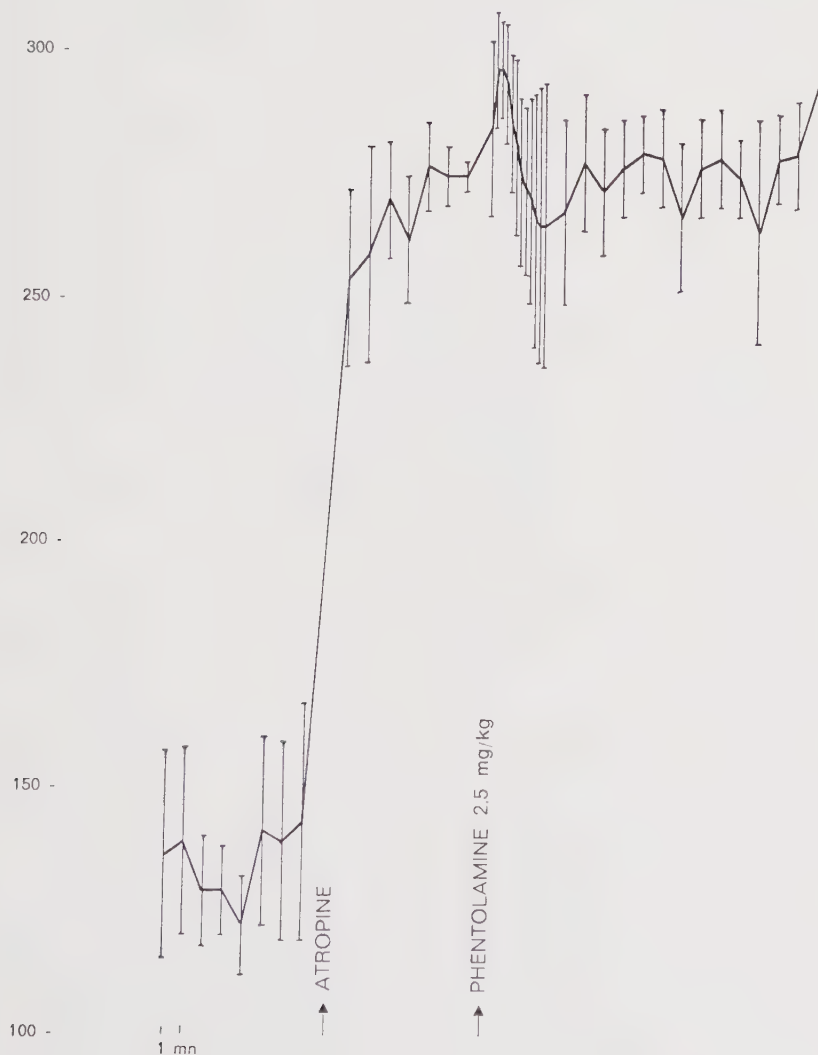
a) *Les agents α :*

Là encore, la yohimbine a été utilisée à la dose de 2,5 mg/kg. Comme on le remarque dans le tracé suivant, cet alcaloïde élève encore la fréquence cardiaque d'environ 15 %; mais c'est très rapidement, en quelques minutes, que l'on va retrouver le niveau atteint après injection d'atropine.



C'est la même concentration de phentolamine, 2,5 mg/kg, qui a été employée. De la même manière, la fréquence stabilisée en plateau par l'atropine est légèrement dépassée aussitôt après l'injection. Mais après une minute, les chiffres antérieurs sont retrouvés. Autrement dit, en ce qui concerne la

phentolamine, les résultats rapportés ici sont en désaccord avec ceux de Baïssat et Boer qui ont été donnés plus haut. Selon ces expérimentateurs, la phentolamine provoque une réduction de 65 % de la tachycardie, due à l'excitation des voies cardio-accélétratrices.



b) *Les agents β :*

Le D.C.I. a été utilisé à la dose de 2,5 mg/kg sur 9 chiens. Aussitôt après injection, il existe un léger ralentissement de la fréquence cardiaque qui est passée de 265 ± 20 systoles/minute à 234 ± 24 . Dans deux cas d'ailleurs, le D.C.I. n'a pas modifié la fréquence cardiaque post-atropinique. Cet effet est bref jusqu'à la deuxième minute ; on est remonté à 250 ± 17 /minute.

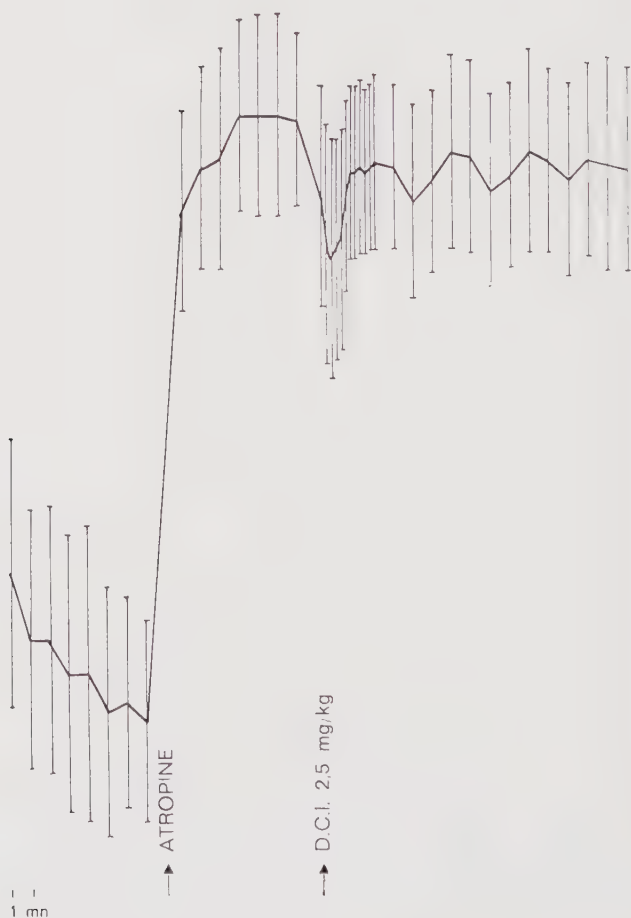
300 -

250 -

200 -

150 -

100 -



A la dose de 5 mg/kg, là encore, on remarque l'importance des réactions individuelles. Dans un cas, en effet, la fréquence cardiaque s'est ralentie de 272 à 126 systoles/minute alors que, chez un autre chien, c'est une tachycardie que l'on a enregistrée, le rythme étant passé de 250 à 272. Cependant, si on tient compte de l'ensemble, on remarquera que, 30 secondes après D.C.I., la fréquence atteint son chiffre le plus bas. La valeur sous atropine étant 254 ± 16 systoles/minute, on est alors à 214 ± 31 . L'évolution est très rapide; 2 minutes 30 secondes après D.C.I., la fréquence est de 240 ± 22 systoles/minute et c'est aussi la valeur relevée à la quinzième minute.

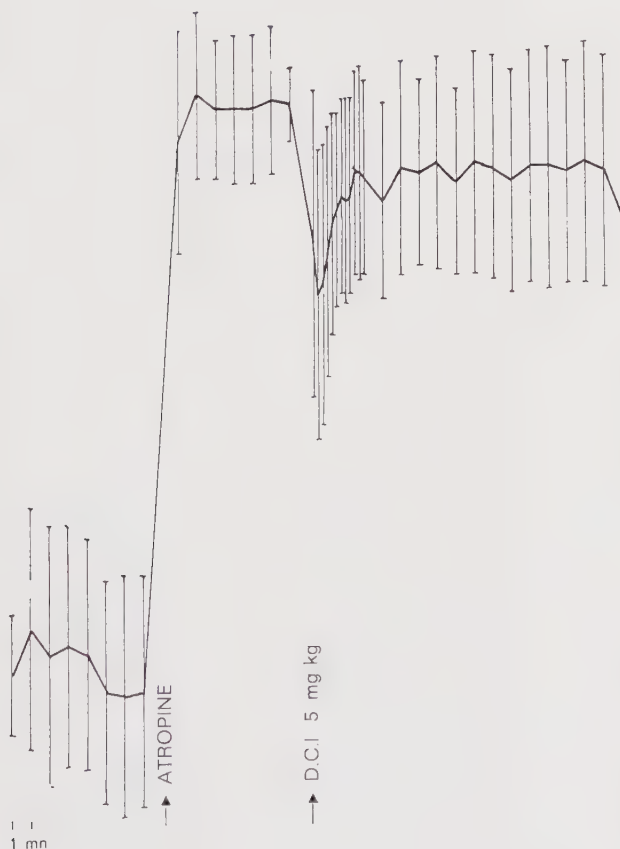
300 -

250 -

200 -

150 -

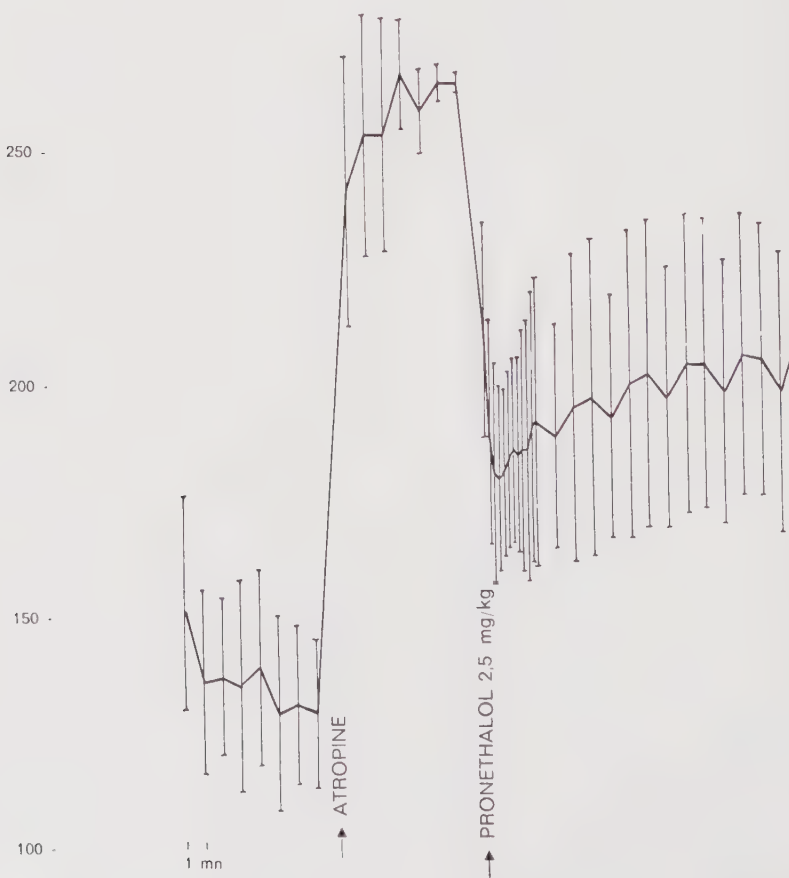
100 -



Cette brièveté de l'action bloquante des récepteurs β est particulièrement nette par télé-électrocardiographie. En effet, si on suit avec cette technique l'évolution de la cardio-accélération atropinique par des tracés espacés de 15 minutes, on ne remarque pas d'influence au D.C.I., même à la forte dose de 10 mg/kg. Il est vraisemblable que deux phénomènes viennent interférer l'action bloquante des récepteurs β du D.C.I. et son action sympathomimétique.

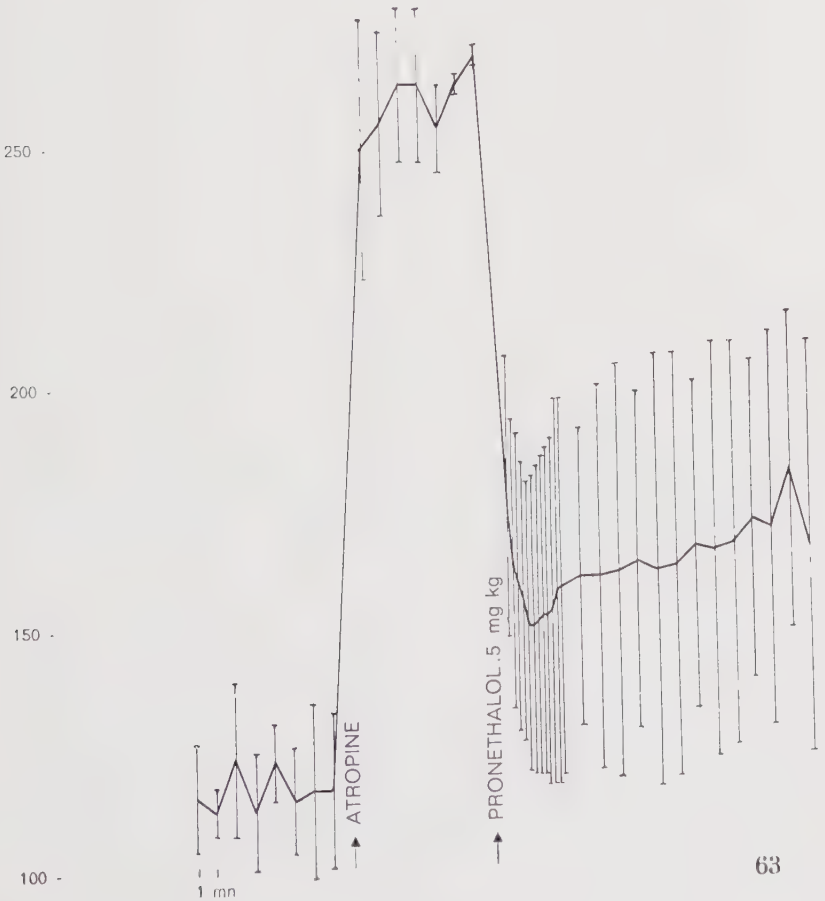
Le pronéthanolol a indiscutablement des effets plus marqués et plus constants. Cependant, on remarquera encore des réactions individuelles importantes. Si on injecte 2,5 mg/kg de pronéthanolol à des chiens chez lesquels l'atropine a accéléré le cœur à 258 ± 9 , en moyenne, le produit au bout d'une minute ramène ce chiffre à 179 ± 20 . Les valeurs extrêmes sont, dans un cas, un ralentissement de 240 à 126, dans un autre cas, de 232 à 196.

300 -



Si on double la dose à 5 mg/kg de pronéthalol, le tonus cardio-accélérateur voit son emprise diminuer de façon plus nette, puisque le ralentissement de l'accélération atropinique est de 40 % environ. Dans le cas le plus favorable, on a une baisse de 290 à 192 systoles/minute et, dans le cas le moins spectaculaire, de 260 à 184. Si on considère la moyenne des résultats, le tonus cardio-accélérateur démasqué réalise une fréquence de 253 ± 8 ; le chiffre le plus bas, 1 minute 15 secondes après injection, est de 149 ± 30 ; 15 minutes après injection, la fréquence est de 180 ± 32 . L'enregistrement au télé-électrocardiogramme a donné des résultats comparables et, par ailleurs, permis de chiffrer à une heure environ la durée de l'action bloquante du pronéthalol injecté à la dose de 5 mg/kg.

300 -



3°) *Action des agents bloquants adrénergiques sur le cœur énérvé.*

Il est important d'étudier encore l'effet de ces substances sur le cœur énérvé. Pour ce faire, trois chiens ont subi l'ablation du ganglion stellaire et des premiers ganglions thoracique, de chaque côté, lors d'une intervention aseptique. Rétablis de leur choc opératoire, les trois sujets ont été soumis à des épreuves à l'atropine, sous contrôle télé-électrocardiographique. L'alcaloïde de la belladone supprimait l'influence de l'innervation cardio-modératrice. Et, tout au moins pendant que cette substance restait à concentration suffisante, on pouvait considérer le cœur comme étant énérvé, bien que persistent encore les médullo-surrénales qui, par leur sécrétion en catécholamines, étaient susceptibles d'influencer la fréquence cardiaque.

Pour cette partie de l'expérimentation, le protocole a été le suivant. Le sujet recevait, par voie intraveineuse, 0,2 mg/kg d'atropine, éliminant le parasymphatique, alors que l'orthosymphatique l'avait été avant, par voie chirurgicale. Deux fréquences témoins étaient enregistrées, puis l'agent bloquant était injecté par voie veineuse à la concentration de 2,5 mg/kg. Après un repos de trois jours, le chien pouvait à nouveau être utilisé pour une nouvelle épreuve. De cette façon, l'animal pouvait, chaque fois, être son propre témoin. Cette expérimentation s'est surtout attachée à étudier l'influence des agents bloquant les récepteurs adrénergiques β . En effet, les expérimentateurs se proposent de compléter le travail sur le chien non seulement bistellectomisé, mais aussi bisurrénalectomisé de façon que la chute tensionnelle, que réalisent les agents bloquants adrénergiques, ne provoque pas une sécrétion d'adrénaline au niveau surrénal, par mise en jeu des zones barosensibles. Dans le travail rapporté ici, on a étudié, par conséquent, les effets du D.C.I., du pronéthaloï et du propranolol.



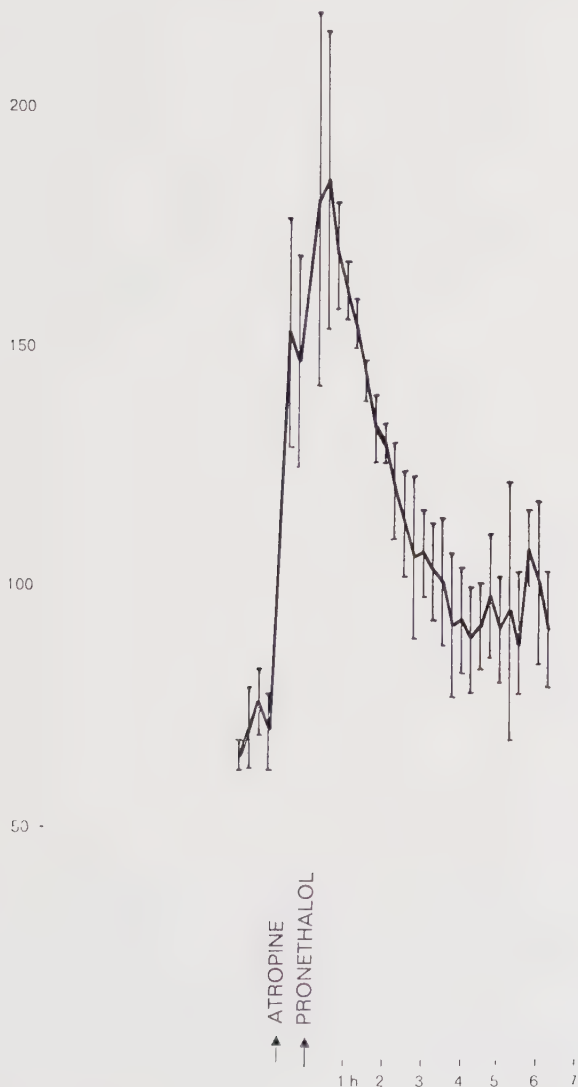
— *Le D.C.I. :*

Le D.C.I. accélère le cœur de façon notable dans les conditions expérimentales que nous venons de décrire. C'est ainsi que, chez le chien 1, la fréquence cardiaque après atropine est entre 120 et 130 systoles/minute et le D.C.I. porte cette valeur à 214. Ce n'est que très progressivement que le rythme va se ralentir. Il faut, en effet, neuf heures pour que la fréquence cardiaque redevienne semblable à ce qu'elle était au départ. Alors que la tachycardie post-atropinique est entièrement corrigée en moins de trois heures chez le chien 3, le rythme sinusal autonome se situe dans les conditions décrites entre 160 et 170 systoles/minute. Sous D.C.I., cette fréquence s'élève à 279 et revient dans un temps comparable à celle observée chez le chien précédent à une valeur normale.



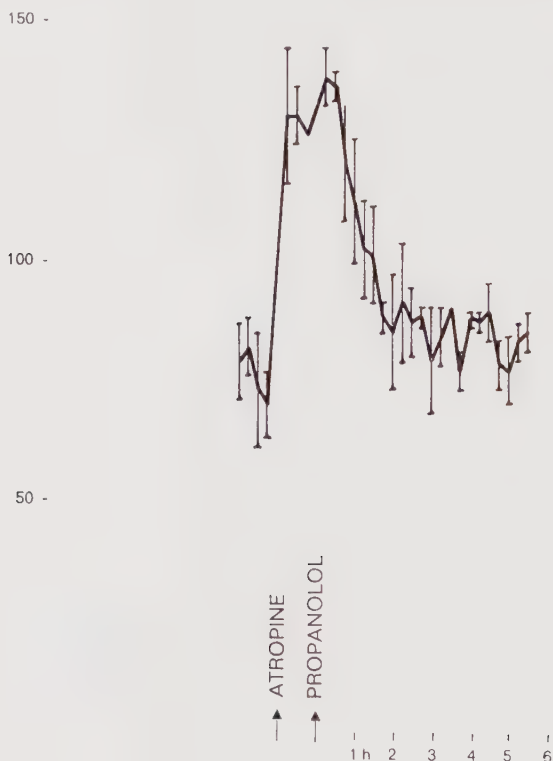
— *Le pronéthaloï :*

Cette substance a des effets tachycardisants moins grands. Chez le chien 1, la fréquence s'élève à 160 systoles/minute, à 219 chez le chien 3. La durée de cette accélération est également moins marquée puisqu'elle a totalement disparu à la troisième heure. Le pronéthaloï a donc un effet tachycardisant qui n'est pas négligeable mais qui est beaucoup moins important que celui du D.C.I.



— *Le propranolol :*

Le propranolol est susceptible, de façon très limitée, d'accélérer le cœur énervé. Dans les différentes expériences, on gagne au maximum une dizaine de systoles et la courbe de variation des fréquences cardiaques, obtenues par atropine seule, est rattrapée en une heure environ.



— *Conclusions :*

Par conséquent, les différents agents bloquant les récepteurs adrénergiques β ont un effet sympathomimétique propre, mais cette propriété existe à des degrés très différents selon les produits. Cet effet tachycardisant considérable du D.C.I. a déjà été évoqué dans les faits que nous rapporte la littérature ; mais, en ce qui concerne le propranolol, cette propriété est vraiment très discrète, le pronéthanolol ayant une intensité d'action intermédiaire.

Cependant, on retrouve cette loi assez générale suivant laquelle les substances compétitives ont par elles-mêmes un effet stimulant, plus ou moins marqué, sur l'appareil qu'elles vont isoler d'une action spécifique.

Rappelons ce fait, précédemment évoqué, que les agents bloquants α se révèlent vaso-constricteurs par eux-mêmes dans la préparation du chien amyélé, la seule exception étant les agents bloquants α dérivant de la phénothiazine. Dans cette même ligne d'idées, notre Maître Duchêne-Marullaz et ses coll. ont montré récemment que les agents bloquant les récepteurs β possèdent sur le chien, dont la moelle dorso-lombo-sacrée a été détruite, une action sympathomimétique assez comparable pour le D.C.I., le pronéthanolol et le propranolol.

CONCLUSIONS

L'étude de l'influence des agents bloquant les récepteurs adrénergiques sur la fréquence cardiaque du chien a été poursuivie dans différentes conditions expérimentales. La yohimbine et la phentolamine d'une part, le D.C.I., le pronéthanol et dans certains cas le propranolol d'autre part, ont été choisis respectivement comme inhibiteurs des récepteurs adrénergiques α et β . Le plus souvent la fréquence cardiaque a été enregistrée par télé-électrocardiographie, procédé dont les avantages ont été soulignés.

Dans les conditions normales, la yohimbine (2,5 mg/kg i.v.) entraîne une tachycardie importante et qui se prolonge sept heures environ. La phentolamine à la même dose a des effets moins grands et de plus courte durée.

Le D.C.I. à 2,5 et 5 mg/kg réalise une accélération considérable qui ne se corrige que très lentement : sept heures pour la plus faible dose, onze à douze heures pour la plus forte.

Les effets du pronéthanol sont beaucoup moins importants. Le rythme s'accélère d'une cinquantaine de systoles pour 2,5 mg et d'une centaine pour 5 mg/kg.

Le propranolol, par contre, n'a aucun effet sur la fréquence cardiaque.

Le chien atropiné réalise une excellente préparation pour l'étude des médications sur l'innervation cardiaque orthosympathique. Les agents bloquant les récepteurs adrénergiques α se sont révélés dénués d'effet. Le D.C.I. a une action légère et fugace, son influence sur les voies cardio-accelératrices étant peut-être marquée par ses propriétés sympathomimétiques. Le pronéthanol agit beaucoup plus nettement. On peut chiffrer à une heure environ la durée de l'action de 5 mg/kg introduits par voie veineuse.

Chez le chien dont le cœur a été énérvé par une bistellec-
tomie réalisée aseptiquement puis par injection d'atropine,
le D.C.I. a provoqué là encore une tachycardie importante
et durable. Les effets du pronétholol sont moins nets et plus
passagers. Le propranolol n'a qu'une influence modeste et
de courte durée.

Cette technique n'a pas permis de mettre nettement en
évidence l'action de la yohimbine ou de la phentolamine, car
les animaux avaient gardé intactes leurs surrénales et l'hypo-
tension que déterminent ces substances a pu être à l'origine
d'une adrénalinosécrétion susceptible d'accélérer le cœur.

Le fait saillant de cette recherche est que les agents blo-
quant les récepteurs adrénergiques β ont, par eux-mêmes, un
effet sympathomimétique cardiaque. Très important pour le
D.C.I., il est beaucoup moins net pour le pronétholol, il est
enfin à peine marqué pour le propranolol.

Le 12 juillet 1966.

Le Président de Thèse,

P. DUCHENE-MARULLAZ.

Vu :

Le 13 juillet 1966.

Le Doyen,

G. MEYNIEL.

Clermont-Ferrand, le 18 juillet 1966.

N° 49/66. Vu et permis d'imprimer,

Le Recteur,

E. LAPALUS.

BIBLIOGRAPHIE

Cette bibliographie a été très rapidement dépassée. De nombreux travaux ont été réalisés très récemment, en particulier sur le Propranolol, nous n'avons pu les analyser.

- AHLQUIST R.P. (1948). — A study of the adrenotropic receptors. — *Am. J. Physiol.*, 153, 586.
- AHLQUIST R.P. (1962). — The adrenotropic receptor-detector. — *Arch. intern. Pharmacodyn.*, 139, 1-2, 38-41.
- BAISSET A., BOER A. (1957). — Action de la phentolamine sur le sympathique cardiaque. — *C. R. Soc. Biol.*, 151, 4, 772-775.
- BLACK J.W., STEPHENSON J.S. (1962). — Pharmacology of a new adrenergic β -receptor blocking compound (Nethalide). — *Lancet*, 2, 311-314.
- BLACK J.W., DUNCAN W.A.M., SHANKS R.G. (1965). — Comparison of some properties of Pronethalol (Aderlin) and Propranolol (Inderal). — *Brit. J. Pharmacol.*, 25, 577.
- BLINKS J.R. (1964). — The nature of the antagonism by Methoxamine of the chronotropic and inotropic effect of catecholamines. — *Arch. exp. Pathol. Pharmacol.*, 248, 73.
- BOER A. (1959). — Étude de quelques médicaments du système nerveux végétatif sur le système ortho-sympathique cardiaque. — Thèse Méd., Toulouse.
- BOLLINGER A., GANDER M., FORSTER G. (1965). — Pulsfrequenz und leistungsfähigkeit vor und nach β rezeptoren-blockade durch Propranolol. — *Schweiz Med. Wochschr.*, 95, 32, 1075-1079.
- BOUYARD P. (1965). — Les récepteurs adrénergiques. — *Ann. Anesth. Franc.*, VI, 2, 223-230.
- BRUNNER H., HEDWALL P.R., MEIER M. (1965). — Influence of an adrenergic β -receptor blocking agent on the effect of various hypotensive agents in the hypertensive rat. — *Experientia*, 21, 4, 231-232.

- BULLIARD, DHOS GHALI J. (1943). — Action du chlorhydrate de yohimbine sur le rat blanc. — *C. R. Soc. Biol.*, 437, 33.
- CHIONG M.A., BINNION P.F., HATCHER J.D. (1965). — Cardiovascular effects of Pronethalol in the dog. — *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 43, 3, 411-420.
- CLAASSEN V. (1963). — Stereospecific divergence in the actions on adrenergic α and β receptors. — *First. int. Pharmacol. Meeting*, vol. 7, p. 265, Pergamon Press.
- CORRODI M., PERSSON H., CARLSSON A., ROBERTS J. (1963). — A new series of substances which block adrenergic β receptors. — *J. Med. Chem.*, 6, 751.
- DHALLA N.S., Mc LAIN P.L. (1965). — Action of dichloro-isoproterenol on rat atria. Further observations. — *Fed. Proc.*, 24, 2, part. I, 264.
- DONALD D.E., KVALE J., SHEPHERD J.T. (1964). — The effect of an adrenergic β receptor antagonist on the cardiovascular system of the dog. — *J. Pharmacol. exp. Therap.*, 143, 3, 344-349.
- DORING H.J., KAMMERMEIER H. (1964). — Die reversible Verminderung des Herztonus durch Ausschaltung sympathischer Überträgerstoffe. — *Arch. Ges. Physiol. Dtsch.*, 281, 1, 28.
- DOUTHEIL U., SCHMIDT S.S., KRAMER K. (1964). — β receptoren blockierende und unspezifische Wirkungen des Nethalide am Herzlungenpräparat von Hunden. — *Arch. exp. Pathol. u. Pharmacol. Dtsch.*, 249, 3, 237-250.
- DRESEL P.E., NEGRYCH S. (1960). — Blockade of some cardiac actions of adrenaline by dichloro-isoproterenol. — *Can. J. Biochem. Physiol.*, 38, 375-381.
- DUCHÈNE-MARULLAZ P., ARNOULD P., SCHAFF G. (1963). — Evolution de la fréquence cardiaque chez le chien après bivaotomie. — *C. R. Soc. Biol.*, 158, 11, 2070.
- DUCHÈNE-MARULLAZ P., TALVARD J., VACHER J. (1963). — Variations nyctémérales de la fréquence cardiaque du chien au repos. — *C. R. Soc. Biol.*, 157, 12, 2197.
- DUCHÈNE-MARULLAZ P., ARNOULD P., SCHAFF G. (1963). — Influence de l'atropine sur la fréquence cardiaque du chien bivaotomisé. — *C. R. Soc. Biol.*, 157, 12, 2214.
- DUCHÈNE-MARULLAZ P., DELORT P., VACHER J. (1964). — Chloralose et fréquence cardiaque. — *C. R. Soc. Biol.*, 158, 12, 2354.
- DUCHÈNE-MARULLAZ P., DELORT P., RISPAT G., COSNIER D. (1966). — Action du D.C.I., du pronétholol et du propranolol sur la fréquence du cœur énérvé et sur la pression artérielle du chien amyélé. — *Soc. Biol. Clermont-Ferrand*, 15-VI-1966 (à paraître).
- ERLIJ D., MENDEZ C. (1964). — Adrenergic actions on heart rate, atrio-ventricular refractory period and intra-ventricular conduction in dogs. — *Arch. intern. Physiol. Biochim.*, 72, 1, 44-65.

- FLEMING W.W., HAWKINS D.F. (1960). — The actions of Dichloro-isoproterenol in dog heart-lung preparation and the isolated guinea-pig atrium. — *J. Pharmacol. exp. Therap.*, 129, 1, 1-10.
- FOLKOW B., HAEGER K., UYNAS B. (1948). — Cholinergic vasodilator nerves in the sympathetic outflow to the muscles of the hind limbs of the cat. — *Acta Physiol. Scand.*, 15, 401-411.
- FURGHGOTT R.F. (1959). — The receptors for epinephrine and norepinephrine (adrenergic receptors). — *Pharmacol. Rev.*, 11, 429-441.
- GERSMEYER E.F., SPITZBARTH H., BEYER E., LEICHT E. (1965). — *Arch. exp. Pathol. Pharmacol.*, 251, 2, 130-131.
- GROBLEWSKI G.E., DISTEFANO V. (1963). — Induction of automaticity by catecholamines in isolated cat atrial appendages. — *J. Pharmacol. exp. Therap.*, 142, 2, 171-177.
- HEGGLIN R., KRAYENBUHL H.P., LUTHY E. (1964). — Der Einfluss eines β -Rezeptorenblockers (Nethalide) auf einige Parameter der Kreislaufdynamik. — *Z. Ges. exp. Med. Dtsch.*, 138, 141-149.
- HERMANN H., JOURDAN F. (1946). — Relaxation expérimentale et observation prolongée du rythme sinusal autonome du chien. — *Arch. Maladies Cœur Vaisseaux*, 39, 241.
- INNES I.R. (1962). — Identification of the smooth muscle excitatory receptors for ergot alkaloids. — *Brit. J. Pharmacol.*, 19, 1, 120-128.
- JAMES T.N., NADEAU R.A. (1963). — Chronotropic and vagal-blocking effects of Dichloro-isoproterenol studied by direct perfusion of the sinus node. — *J. Pharmacol. exp. Therap.*, 140, 1, 73-78.
- KAKO K., KRAYENBUHL H.P., LUTHY E., HEGGLIN R. (1964). — Cardiovascular effects of catecholamines in dogs before and after adrenergic blockade. — *Arch. exp. Pathol. Pharmacol.*, 246, 4, 297-308.
- KARIM S.M.M. (1964). — The mechanism of the depressor action of Noradrenaline in the cat. — *Brit. J. Pharmacol.*, 23, 592-599.
- KAUMAN A.J., COUSSIO J.D., IZQUIERDO J.A. (1962). — Heart rate acceleration by imipramide and by noradrenaline after imipramine; its blockade by Dichloro-isoproterenol (D.C.I.). — *Med. exp.*, 6, 33-38.
- KAUMAN A.J. (1963). — β adrenergic blocking effect by D.C.I. in the leghorn chicken. — *Arch. intern. Pharmacodyn.*, 146, 3-4, 579-585.
- KOCK-WESER J. (1964). — Direct and β adrenergic receptor blocking actions of Nethalide on isolated heart muscle. — *J. Pharmacol.*, 146, 318.
- LACROIX E., LEUSEN I. (1960). — Influences of sympathomimetic amines on phosphorylase activity of isolated perfused rat hearts. — *Arch. intern. Pharmacodyn.*, 126, 3-4, 482-485.

- LAUENER H., BOVET D. (1952). — Mechanism and pharmacodynamic modification of atropine-induced tachycardia in the unanesthetized dog. — *Helv. Physiol. Acta.*, 10, 426.
- LEDSONE J.R., LINDEN R.J., NORMAN J. (1965). — The use of sympathetic β receptor blocking agents in the investigation of reflex changes in heart rate. — *Brit. J. Pharmacol.*, 24, 3, 781-788.
- LEVY B., AHLQUIST R.P. (1960). — Blockade of the β adrenergic receptors. — *J. Pharmacol. exp. Therap.*, 130, 3, 334-339.
- LEVY B., AHLQUIST R.P. (1961). — An analysis of adrenergic blocking activity. — *J. Pharmacol.*, 133, 202.
- LEVY J.V., RICHARDS V. (1965). — Inotropic and metabolic effects of three β adrenergic receptor blocking drugs on isolated rabbit left atria. — *J. Pharm. exp. Therap.*, 150, 3, 361-369.
- LONG D.M., TRUAX R.C., FRIEDMANN K.R., OLSEN A.K., PHILIPS S.I. (1958). — *Anat. Record*, 130, 73.
- MC CARTY L.P., LEE W.C., SHIDEMAN F.E. (1960). — Measurement of the inotropic effects of drugs on the innervated and non innervated embryonic chick heart. — *J. Pharm. exp. Therap.*, 129, 3, 315-321.
- MC INERNEY T.K., GILMOUR D.P., BLINCKS J.R. (1965). — Comparison of effects of Propranolol and other cardiac adrenergic blocking agents on inotropic and chronotropic action of catecholamines. — *Fed. Proc.*, 24, 2, part 1, 712.
- MANNAIONI P.F. (1960). — Antagonistic activity of Dichloroisopropylarterenol against direct and indirect sympathetic cardiac actions. — *Arch. Ital. Sci. Farmacol.*, 10, 12-20.
- MARCHETTI G., MERLO L., ANTognetti R.M., LOMBARDI L. (1963). — Influenza della Nefalide (Cloridrato di 2-isopropil-amino-1,2-naftil-etanol) sull'attività che le catecholamine esercitano sul circolo coronarico et sulle proprietà inotrope del cuore di mammifero. — *Boll. Soc. ital. Biol. Sper.*, 39, 21, 1280-1283.
- MARCHETTI F., MERLO L., ANTognetti R.M., LOMBARDI L. (1963). — Il Dicloro-iso-proterrenol modifica gli effetti della Noradrenalina sulla circolazione coronarica et sull'inotropismo del cuore di mammifero. — *Boll. Soc. ital. Biol. Sper.*, 39, 21, 1283-1285.
- MORAN N.C. (1963). — Adrenergic receptors within the cardiovascular system. — *Circulation*, 28, 5, 987-993.
- MORAN N.C., PERKINS M.E. (1958). — Adrenergic blockade of the mammalian heart by a dichloro-analogue of Isoproterenol. — *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 124, 223-237.
- NAKANO J., KUSAKARI T. (1965). — Effects of Propranolol on the cardiovascular performance. — *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 120, 2, 516-519.
- NICKERSON M. (1949). — The pharmacology of adrenergic blockade. — *Pharmacol. Rev.*, 1, 27.

- NICKERSON M. (1962). — « Mechanism of the prolonged adrenergic blockade produced by haloalkylamines. » — *Arch. intern. Pharmacodyn.*, 140, 1-2, 237-250.
- NICKERSON M. (1963). — Adrenergic receptor mechanisms in « Pharmacology of cholinergic and adrenergic transmission ». — *Second intern. Pharmacol. Meeting*, Prague, août 1963 (p. 303-315), Pergamon Press.
- NICKERSON M., GOODMAN L.S. (1947). — Pharmacological properties of a new adrenergic blocking agent : N, N-dibenzyl- β -chloroethylamine (Dibenamine). — *J. Pharm. exp. Ther.*, 89, 167-185.
- NICKERSON M., NOMAGUGHI G.M. (1949). — Mechanism of Dibenamine protection against cyclopropane-epinephrine cardiac arrhythmias. — *J. Pharm. exp. Ther.*, 95, 1-11.
- POWELL C.E., SLATER I.H., LECOMPTE L., WADDELL J.E. (1958). — Blocking of inhibitory adrenergic receptors by a dichloro analogue of Isoproterenol. — *J. Pharm. exp. Therap.*, 122, 480-488.
- BANDALL L.O., SMITH T.H. (1951). — Adrenergic blocking action of some dibenzazepine derivatives. — *J. Pharm. exp. Ther.*, 103, 10-23.
- RAYMOND-HAMET (1925). — « Sur un nouveau cas d'inversion des effets adrénaliniques. » — *Compt. Rend.*, 180, 2074-2077.
- ROTHLIN E., CERLETTI A. (1950). — Competition between ergotamine and its derivatives. — *Arch. intern. Pharmacodyn.*, 82, 118-125.
- SALVADOR R.A., COLVILLE K.F., LINDSAY L.A., BURNS J.J. (1963). — Ability of the N-isopropyl derivative of methoxamine (B.W. 61-43) to block the metabolic effects of epinephrine. — *Fed. Proc.*, 22, 508.
- SEKIYA A., VAUGHAN WILLIAMS E.M. (1965). — Central and peripheral actions of Pronethalol. — *Brit. J. Pharmacol.*, 24, 2, 307-318.
- SHANKS R.G. (1965). — « Methods for the evaluation of adrenergic β receptor antagonists. » — *Intern. Symposium on methods in drug evaluation*, Milano, 20-23 sept. 1965, pp. 182-198, North Holland Publish., Amsterdam.
- STANTON H.C. (1964). — Cardiovascular effects of new β adrenergic receptor blocking agents. — *Fed. Proc.*, 23, 124.
- STOLL A., HOFFMAN A. (1943). — Partialsynthese von Alkaloiden vom Typus des Ergobasins. — *Helv. Chim. Acta.*, 26, 944-965.
- VAN DERIPE D.R., MORAN N.C. (1965). — Comparison of cardiac and vasodilator adrenergic blocking activity of D.C.I. and four analogues. — *Fed. Proc.*, 24, 2, part. 1, 712.
- VOGIN E.E., DHALLA N.S. (1965). — Inotropic and chronotropic effects of Dichloro-isoproterenol on rat atria. — *J. Pharmacol. exp. Therap.*, 147, 1, 65-69.

- VOGIN E.E., RICE A.J., DHALLA N.S. (1965). — Sympathomimetic effects of Dichloro-isoproterenol. — *Arch. intern. Pharmacodyn.*, 155, 2, 300-310.
- VOGIN E.E., RICE A.J. (1965). — Hemodynamic effects of Nethalide. — *Arch. intern. Pharmacodyn.*, 155, 2, 317-325.
- WADA M., KANOWOKA Z. (1935). — *Tohoku J. Exper. Med.*, 27, 1.
- WISLICKI L. (1964). — The effect of Pronethalol on rabbit auricles and its interactions with sympathomimetic amines. — *Arch. intern. Pharmacodyn.*, 152, 1-2, 69-78.
- YONKMANN F.F., PLUMMER A.J., REITZE W.B. (1952). — Suppression of tachycardia induced by 2-N[p-tolyl N-(m-hydroxyphenyl)-Amino methyl]-Imidazoline (Regitine = C. 7337). — *Arch. intern. Pharmacodyn.*, 88, 401-406.
-

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS.	19
I. — LES SYMPATHOLYTIQUES.	
Introduction.	21
Les sympatholytiques bloquant les récepteurs α .	25
Les sympatholytiques bloquant les récepteurs β .	28
II. — ACTION CARDIO-VASCULAIRE DE QUELQUES SYMPATHOLYTIQUES.	
Action des sympatholytiques α sur le système cardio-vasculaire.	31
La yohimbine.	31
La pentholamine.	32
Action des sympatholytiques β sur l'appareil cardio-vasculaire.	34
La fonction chronotrope.	34
La fonction inotrope.	40
La fonction dromotrope.	42
Action vasculaire.	43
III. — ACTION DES SYMPATHOLYTIQUES SUR LA FRÉQUENCE CARDIAQUE DU CHIEN NON NARCOSÉ. — ÉTUDE EXPÉRIMENTALE.	
Méthodes.	45
Action sur la fréquence cardiaque.	49
Action sur le tonus cardio-accélérateur.	57
Action sur le cœur énérvé.	64
CONCLUSIONS.	71
BIBLIOGRAPHIE.	73

